

UNIVERSITÄT ROSTOCK

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK UND POLIKLINIK
AM KLINIKUM SÜDSTADT ROSTOCK
PROF. DR. MED. HABIL. BERND GERBER

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

Retrospektive Untersuchung des Erregerspektrums
bei drohender Frühgeburt und nachgewiesenem Erreger an der
Universitätsfrauenklinik Rostock:
Effektivität der Antibiotikatherapie und vorliegende
Resistenzlage

vorgelegt von
Vanessa Voß, geb. Oelrichs
geb. am 12.09.1992 in Hamburg

Rostock, 2021

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber, Universitätsfrauenklinik Rostock

PD Dr. med. habil. Philipp Warnke, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. habil. Christoph Bührer, Klinik für Neonatologie, Universitätsmedizin Charité in Berlin

Jahr der Einreichung: 2019

Jahr der Verteidigung: 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Inzidenz der Frühgeburt	1
1.2 Ätiologie der Frühgeburt.....	2
1.2.1 Pathophysiologie der frühen Geburt und des vorzeitigen Blasensprunges	3
1.2.2 Die Rolle der Infektionen bei drohender Frühgeburt	3
1.2.3 Management der drohenden Frühgeburt bei nachgewiesenem Erreger an der UFK.....	4
2 Ziel- und Fragestellung der Arbeit	6
3 Patientinnenkollektiv und Methoden.....	7
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	7
3.2 Datenerhebung und analysierte Parameter	7
3.3 Mikrobiologische Daten.....	9
3.4 Statistische Auswertung.....	12
4 Ergebnisse	13
4.1 Patientinnencharakteristik	14
4.2 Geburtshilfliche Daten	16
4.3 Kindliche Daten	17
4.4 Erregerspektrum	18
4.5 Einzel- und Mischinfektionen	19
4.6 Kontrollabstriche	21
4.6.1 Erster Kontrollabstrich.....	21
4.6.2 Zweiter Kontrollabstrich	23
4.6.3 Dritter Kontrollabstrich	25
4.6.4 Weitere Kontrollabstriche	26

4.6.5	Übersicht der häufigsten Erreger	29
4.7	Verschiedene Einflussfaktoren auf die Frühgeburt bei vaginaler Infektion..	30
4.8	Antibiotische Therapie.....	36
4.9	Resistenzlage einzelner Erreger	36
5	Diskussion.....	38
5.1	Maternale Risikofaktoren	42
5.2	Fetales Outcome.....	44
5.3	Erregerspektrum und Therapie	45
5.3.1	Ureaplasma urealyticum und Mykoplasma hominis	45
5.3.2	Gardnerella vaginalis	47
5.3.3	Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium	48
5.3.4	Candida albicans und Candida glabrata	50
5.3.5	Bacteroides spec.	51
5.3.6	Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae	52
5.3.7	Streptokokken der Serogruppe B.....	53
5.3.8	Chlamydia trachomatis	55
5.3.9	Staphylococcus aureus.....	56
5.4	Effektivität der Therapie	57
5.4.1	Auswertung der Kontrollabstriche	57
5.4.2	Antibiotische Therapie	59
5.4.3	Antibiotikaresistenzen	60
6	Stärken und Schwächen der eigenen Arbeit	62
7	Ausblick.....	62
8	Zusammenfassung.....	63
9	Wissenschaftliche Thesen.....	65
10	Literaturverzeichnis	66
11	Anhang.....	90
11.1	Auflistung der Mischinfektion im Erstabstrich	90
11.2	Resistenztabellen einzelner Erreger	93
11.3	Eidesstattliche Erklärung.....	96

11.4	Danksagung.....	97
------	-----------------	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frühgeburten und Frühgeburtenrate in der Bundesrepublik Deutschland 1992-2012	2
Abbildung 2: Pathophysiologie der frühen Geburt nach Schleußner (13).....	3
Abbildung 3: Aufteilung der Gesamtgeburten 2014 und 2015 an der UFK in Früh- und Termingeburten	13
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim Erstabstrich.....	20
Abbildung 5: Befund des 1. Kontrollabstriches	21
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 1. Kontrollabstrich	22
Abbildung 7: Befund des 2. Kontrollabstriches	23
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 2. Kontrollabstrich	24
Abbildung 9: Befund des 3. Kontrollabstriches	25
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 3. Kontrollabstrich	25
Abbildung 11: Befund des 4. Kontrollabstriches	27
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 4. Kontrollabstrich	27
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 5. Kontrollabstrich	28
Abbildung 14: Alterskategorien / Frühgeburt	32
Abbildung 15: BMI-Kategorien / Frühgeburt	32
Abbildung 16: Mehrlingsschwangerschaft / Frühgeburt.....	33
Abbildung 17: Bacteroides spec. / Frühgeburt.....	34
Abbildung 18: Mischinfektion / resistente Erreger	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufschlüsselung der verschiedenen Geburtsmodi.....	9
Tabelle 2: Patientinnencharakteristik.....	15
Tabelle 3: Geburtshilfliche Daten	16
Tabelle 4: Kindliche Daten	17
Tabelle 5: Erregerverteilung beim Erstabstrich.....	18
Tabelle 6: Erregerverteilung bei Einzelinfektion und Erstabstrich.....	20
Tabelle 7: Erregerverteilung beim 1. Kontrollabstrich	22
Tabelle 8: Erregerverteilung beim 2. Kontrollabstrich	24
Tabelle 9: Erregerverteilung beim 3. Kontrollabstrich	26
Tabelle 10: Erregerverteilung beim 4. Kontrollabstrich	27
Tabelle 11: Erregerverteilung beim 5. Kontrollabstrich	29
Tabelle 12: Übersicht der häufigsten Erreger	29
Tabelle 13: Zusammenhang Alter, BMI, Mehrlingsschwangerschaft und Frühgeburt.....	31
Tabelle 14: Zusammenhang Bacteroides spec. und Frühgeburt.....	33
Tabelle 15: Zusammenhang Mischinfektion und resistente Erreger.....	34
Tabelle 16: Bakterien und bakterielle Vaginose nach Frieze und Mendling	40
Tabelle 17: Kolonisation der Vagina schwangerer Frauen mit Candida spp., modifiziert nach Mendling (39, 139)	50
Tabelle 18: Effektivität der Therapie.....	58
Tabelle 19: Vergleich der Resistenzlage an der UFK.....	61
Tabelle 20: Erregerkombination bei Zweifachinfektion im Erstabstrich	90
Tabelle 21: Erregerkombination bei Dreifachinfektion im Erstabstrich	91
Tabelle 22: Erregerkombination bei Vierfachinfektion im Erstabstrich.....	92
Tabelle 23: Erregerkombination bei Fünffachinfektion im Erstabstrich.....	92
Tabelle 24: Erregerkombination bei Sechsfachinfektion im Erstabstrich	93
Tabelle 25: Resistenzlage einzelner Erreger.....	93

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BB	Beckenboden
BM	Beckenmitte
BMI	Body Mass Index
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CTG	Kardiotokogramm
E. coli	Escherichia coli
EOS	early-onset-sepsis
EU	Extrauterin gravidität
GBS	hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD-10-Verschlüsselung	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
KA	Kontrollabstrich
KIM	Klinik Information und Management
KV	Kanamycin - Vancomycin
LOS	late-onset-sepsis
MiQ	Mikrobiologisch - infektiologische Qualitätsstandards
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NEC	nekrotisierende Enterocolitis
p.m.	post menstruationem = nach der letzten Regelblutung
p.o.	per os
PAMG - 1	plazentares Alpha Mikroglobulin 1
PROM	premature rupture of the membranes = vorzeitiger Blasensprung
spec.	species
sPTB	spontaneus preterm birth = spontane Frühgeburt
ssp.	species pluralis
SSW	Schwangerschaftswoche
Staph. aureus	Staphylococcus aureus
UFK	Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock
VRE	vancomycinresistente Enterokokken
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Definition und Inzidenz der Frühgeburt

Die Frühgeburt ist eine ernstzunehmende und oft untersuchte Komplikation in der Schwangerschaft (1, 2). Jedes Jahr werden nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) ca. 15 Millionen Kinder zu früh geboren (3). Hinzu kommt, dass Komplikationen, die durch die Frühgeburt auftreten, einer der führenden Gründe für die Sterblichkeit bei Kindern unter 5 Jahren sind. Im Jahr 2015 starben ca. 1 Millionen Kinder in einem Lebensalter unter 5 Jahren an den Folgen einer Frühgeburt (4).

Unter Frühgeburt versteht man nach der Definition der WHO die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW) oder eine Tragzeit von weniger als 259 Tagen seit dem ersten Tag der letzten Periode (p.m.) (5).

Die Frühgeburtenrate hat in den letzten Jahrzehnten weltweit trotz des medizinischen Fortschrittes zugenommen. In einer systematischen Analyse 2010 konnte gezeigt werden, dass 11,1 % aller lebendgeborener Kinder Frühgeborene waren. Das entspricht einer weltweiten Anzahl von 14,9 Millionen Kindern (6). Auch wenn sich durch die verbesserte Versorgung der Frühgeborenen die Morbidität und Mortalität senken ließ, ist die Frühgeburt immer noch die häufigste Todesursache der Neugeborenen (7).

Im Jahr 2014 betrug die Frühgeburtenrate 7,87 % nach der Datenerfassung der sektorenübergreifenden bundesweiten Qualitätssicherung des AQUA-Instituts (8).

Von 1992 bis 2012 ist die Anzahl der Frühgeburten in der Bundesrepublik Deutschland laut dem Statistischen Bundesamt von 5,8 % auf 6,9 % angestiegen (Abbildung 1). Vergleicht man die Frühgeburtenraten in Deutschland mit anderen Studien, wird ersichtlich, dass unterschiedliche Definitionen zur Anwendung gelangen. Demnach definierte das Statistische Bundesamt bis November 2013 die Frühgeburt über ein Gewicht unter 2500 g und widersprach somit der Definition der WHO, welche eine Frühgeburt als Lebendgeburt vor Vollendung von 37 SSW (≤ 259 Tage Tragzeit p.m.) unabhängig vom Geburtsgewicht definiert (5). Seit 2014 wird das Merkmal „Geburtsgewicht“ vom statistischen Bundesamt nicht mehr

erhoben, da das novellierte Bevölkerungsstatistikgesetz diese Angaben nicht mehr vorsieht (9).

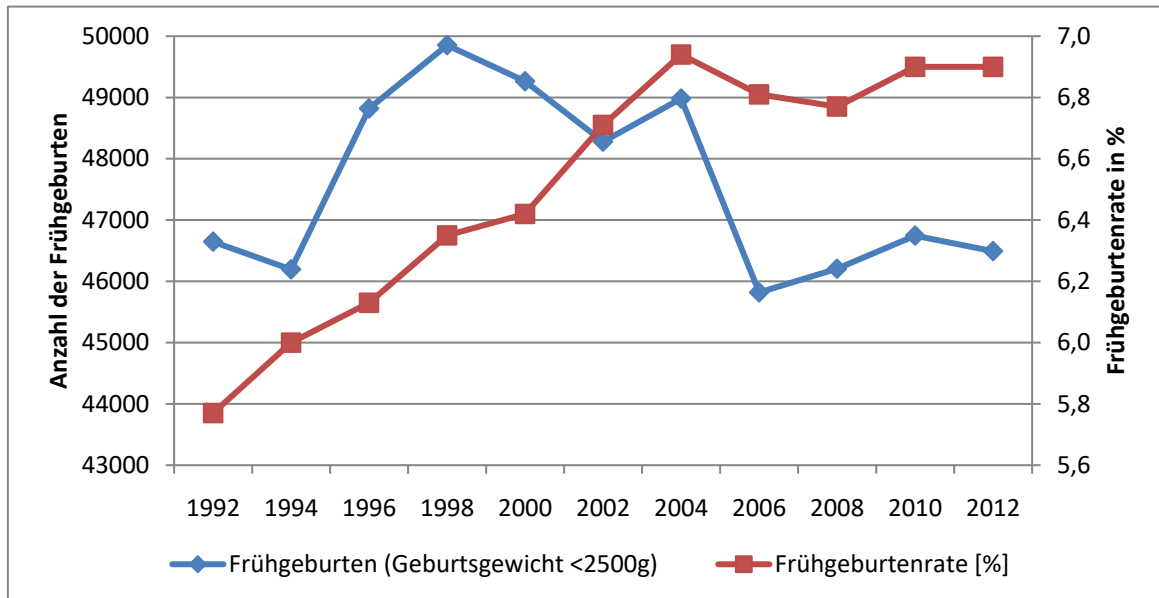


Abbildung 1: Frühgeburten und Frühgeburtenrate in der Bundesrepublik Deutschland 1992-2012

1.2 Ätiologie der Frühgeburt

Die Ursachen der Frühgeburt sind vielschichtig. Einer der Hauptgründe für die Frühgeburt ist der vorzeitige Blasensprung gefolgt von einer vorzeitigen Wehentätigkeit ohne erkennbare Ursache. Weitere Faktoren, die eine Frühgeburt begünstigen, sind Mehrlingsschwangerschaften, fetale Fehlbildungen oder mütterliche Pathologien wie hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen außerdem genitale Infektionen (10, 11).

Die Häufigkeit der Mehrlingsschwangerschaften nimmt aktuell durch die Reproduktionsmedizin stark zu. Wurde früher die Häufigkeit von Zwillingen nach der Hellinschen Regel mit 1:85 angegeben, so ist heute jede 40. Geburt eine Zwillingsgeburt (12). Demnach ist ein Anstieg von circa 1,2 % auf 2,5 % für das Auftreten einer Zwillingsgeburt zu vermerken. Durch diesen Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften resultiert ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (13). Laut einer Studie von Blondel et al. 2006 liegt die Frühgeburtenrate für eine Mehrlingsschwangerschaft bei 42 % bis 68 % (14). Einlingsschwangerschaften nach in-vitro-Fertilisation erhöhen ebenso das Risiko für eine Frühgeburt (15).

1.2.1 Pathophysiologie der frühen Geburt und des vorzeitigen Blasensprunges

Die drohende Frühgeburt ist ein multifaktorieller Prozess mit einem gemeinsamen Endpunkt (Abbildung 2).

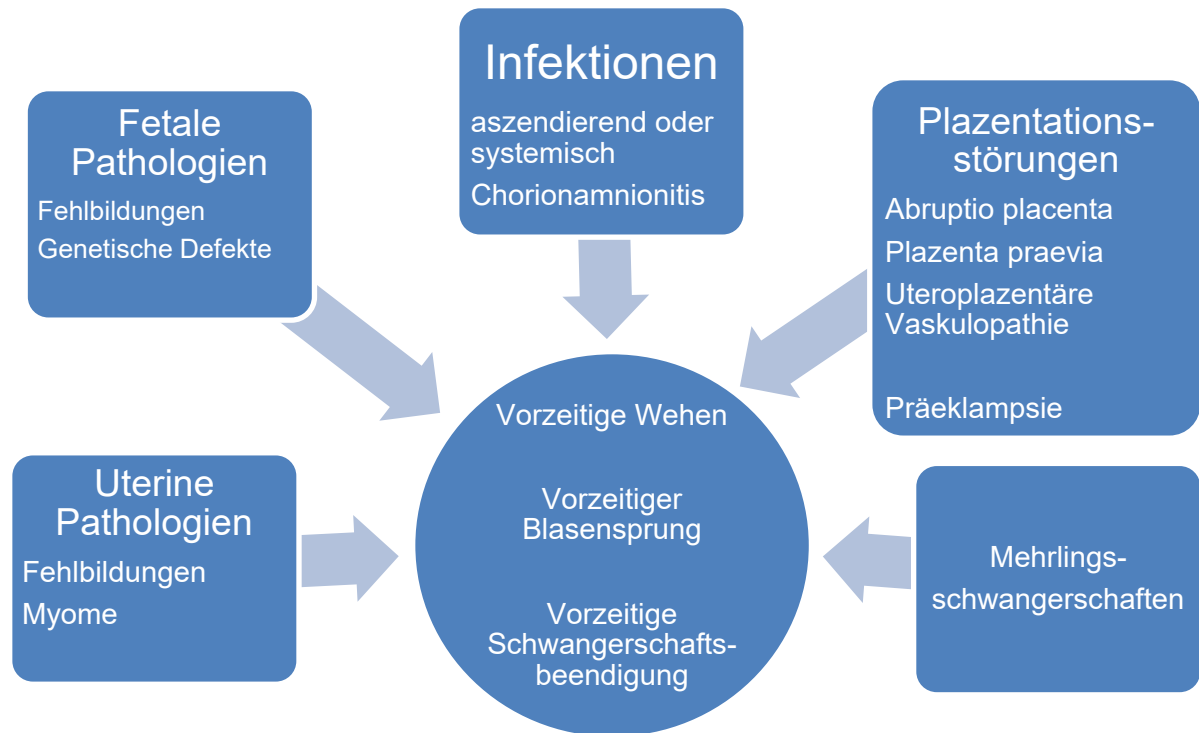


Abbildung 2: Pathophysiologie der frühen Geburt nach Schleußner (13)

Unterschiedliche Faktoren, wie fetale oder maternale Pathologien, Mehrlingsschwangerschaften sowie Infektionen, können vorzeitige Kontraktionen der Gebärmutter und einen vorzeitigen Blasensprung auslösen und schließlich zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen (13).

1.2.2 Die Rolle der Infektionen bei drohender Frühgeburt

Intrauterine Infektionen stellen einen großen Risikofaktor für die Frühgeburt dar. Sie sind für etwa 25 - 40 % aller Frühgeburten verantwortlich. Je früher eine Infektion während der Schwangerschaft auftritt, desto höher liegt die Wahrscheinlichkeit für die vorzeitige Beendigung dieser Schwangerschaft (16, 17). Maternale Infektionen

des Urogenitaltraktes sowie das Amnioninfektionssyndrom sind weitere wichtige Faktoren bei der Pathogenese der Frühgeburt (18, 19).

Über eine ascendierende oder systemische Infektion kommt es durch die Bildung von Zytokinen zu einer Freisetzung von Prostaglandinen, welche den Kollagenabbau bedingen und damit zur Zervixinsuffizienz führen. Stress sowie ein vergrößertes Uterusvolumen führen zu einer Adrenalinausschüttung, woraufhin die Oxytocinbildung ausgelöst wird. Daraus resultiert ein Anstieg des intrazellulären Kalziums, sodass uterine Kontraktionen ausgelöst werden (11).

1.2.3 Management der drohenden Frühgeburt bei nachgewiesenem Erreger an der UFK

Das Management der drohenden Frühgeburt ist in den klinikinternen Leitlinien des Kreißsaals der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock (UFK) festgelegt. Wird eine Patientin wegen drohender Frühgeburt stationär aufgenommen, besteht die Therapie aus einer Tokolyse, einer fetalen Lungenreifeinduktion, einer Thromboseprophylaxe und gegebenenfalls aus einer antibiotischen Behandlung bei Vorliegen einer vaginalen Infektion.

Eine Tokolyse wird in der Regel ab einem Schwangerschaftsalter $\geq 24+0$ SSW durchgeführt. Hauptparameter für die Indikationsstellung der Tokolyse sind der Zervixbefund sowie das Kardiotokogramm (CTG). Des Weiteren werden das subjektive Wehenempfinden der Patientin, die geburtshilfliche Anamnese, eine Infektionsdiagnostik und die sonographischen Befunde inklusive der Dopplersonographie sowie eine psychosomatische Beurteilung hinzugezogen. Dabei kann eine Bolustokolyse oder auch eine kontinuierliche i.v. Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten®) erfolgen. Eine i.v. Tokolyse mit Fenoterol über 48 h ist unzulässig, weshalb nach entsprechender Aufklärung der Patientin über den off-label-use andere nebenwirkungsärmere Tokolytika eingesetzt werden (20). Wenn eine β -Mimetika-Unverträglichkeit besteht, wird eine Tokolyse mit Magnesium (Magneven®) durchgeführt. Eine weitere intravenöse Wehenhemmung kann mittels des Oxytocinrezeptor-Antagonisten Atosiban (Tractocile®) erzielt werden. Man spricht von einer erfolgreichen Tokolyse unter einer Therapie mit Atosiban bei ≤ 4 Kontraktionen in 30 min über 12 h.

Bei unregelmäßigen zervixunwirksamen Kontraktionen $\geq 24+0$ SSW – $34+0$ SSW oder nach Ende einer i.v. Tokolyse, kann eine orale Tokolyse mit Nifedipin (off-label-use) begonnen werden. Eine Wehenfreiheit ($\leq 2-3$ Wehen in 30 min über 12 h) ist keine Voraussetzung für die Beendigung der Tokolyse. Nach individueller Festlegung wird die Tokolyse bis zum Erreichen der 34. SSW fortgeführt. In Abhängigkeit der Situation und der Klinik kann die Tokolyse jedoch bis zur Vollendung von 36 SSW erfolgen.

Ab der 24. SSW wird bei drohender Frühgeburt eine fetale Lungenreifeinduktion mit Betamethason (Celestan®) 1 x 12 mg an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Notwendig ist eine entsprechende Thromboseprophylaxe der Schwangeren, welche an der UFK mit Dalteparin (Fragmin®) erfolgt.

Bei jeder Patientin mit drohender Frühgeburt wird ein Zervixabstrich entnommen und es erfolgt eine Spekulum- Einstellung der Zervix mit Bestimmung des Westin-Score und der Durchführung einer Zervixsonographie. Zudem erfolgt eine vaginale pH-Wert-Bestimmung im mittleren Scheidendrittel. Liegt der vaginale pH dabei über 4,7 oder besteht durch reichlich Fluor der klinische Verdacht auf eine Infektion, wird die sofortige antibiotische Therapie mit 3 x 1 g Ampicillin i.v. begonnen. Bei Penicillin-Allergie erfolgt die antibiotische Therapie mit 4 x 500 mg Erythromycin p.o., mit 3 x 600 mg Clindamycin p.o. oder 2 x 1 g Cefotaxim p.o.. Wenn der klinische Verdacht auf eine Infektion mit Anaerobiern durch schaumigen, grüngelblichen Fluor oder einen speziellen Geruch, wie bei Infektionen mit *Gardnerella vaginalis* oder *Bacteroides* spp. besteht, wird die Antibiose um Metronidazol 2 x 500 mg i.v. oder p.o. ergänzt. Nach Erhalt der Abstrichergebnisse erfolgt ggf. eine Umstellung der Antibiose nach Resistogramm. Seit 2018 wird der Nugent-Score genutzt, um die Indikation für eine antibiotische Therapie zu stützen (S. 41).

Kommt es zu einem vorzeitigen Blasensprung in der $\geq 24+0$ SSW – $31+6$ SSW, wird mittels i.v. Tokolyse, i.v. Antibiose und Lungenreifeinduktion eine Prolongation der Schwangerschaft angestrebt. Bei einem vorzeitigen Blasensprung und einer Schwangerschaftsdauer $\geq 32+0$ SSW – $34+0$ SSW besteht dasselbe Therapieregime, jedoch wird hier die Entbindung angestrebt. Je nach Situation ist eine Prolongation der Schwangerschaft möglich. Ab $\geq 34+1$ SSW erfolgen keine Tokolyse und keine fetale Lungenreifeinduktion mehr (21).

2 Ziel- und Fragestellung der Arbeit

Das primäre Studienziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität der antibiotischen Behandlung bei drohender Frühgeburt und nachgewiesenem Erreger an der UFK zu analysieren.

Hierbei soll vor allem das Erregerspektrum mit seiner vorliegenden Resistenzlage sowie die durchgeführte antibiotische Therapie genauer analysiert werden.

- 1. Welche Erreger lassen sich bei vaginalen Infektionen der Mutter bei drohender Frühgeburt nachweisen?**
- 2. Welche Resistenzlage liegt gegenüber den verwendeten Antibiotika vor?**
- 3. Wie effektiv ist die Antibiotikatherapie bei nachgewiesenem Erregerspektrum?**
- 4. In welcher Weise haben sich das Erregerspektrum und die Resistenzlage im Vergleich zu früheren Untersuchungen gewandelt?**

Für die häufigsten Erreger erfolgt eine Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zur Frühgeburt.

Des Weiteren werden maternale Risikofaktoren sowie die geburtshilfliche Anamnese erfasst. Als sekundäres Studienziel soll überprüft werden, ob die Faktoren Parität, Gravidität, das maternale Alter, Zustand nach Frühgeburt / Totgeburt / Abruption / Abort / Extrauteringravidität (EU), der präkonzeptionelle BMI, ein vorliegender Gestationsdiabetes mellitus, der Nikotinabusus während der Schwangerschaft, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft sowie das Vorliegen resistenter Erreger einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Frühgeburt bei vaginaler Infektion haben.

3 Patientinnenkollektiv und Methoden

Es konnten 424 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2015 stationär wegen drohender Frühgeburt, definiert als vorzeitige Kontraktionen vor vollendeter 37. SSW, behandelt wurden, zur Auswertung herangezogen werden.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach folgenden Kriterien wurden die Patientinnen mit drohender Frühgeburt bei positivem Vaginalabstrich mit Erregernachweis aus den Datensystemen der UFK identifiziert:

- Vorzeitige Wehen ohne Entbindung (ICD-10-Diagnoseschlüssel O60.0), vorzeitige spontane Wehen mit vorzeitigem Entbindung (O60.1), vorzeitige Wehen mit termingerechter Entbindung (O60.2) und vorzeitige Entbindung ohne spontane Wehen (O60.3);
- Vorzeitiger Blasensprung vor vollendeter 37. SSW mit Wehenbeginn innerhalb 24h (O42.0), mit Wehenbeginn nach Ablauf von 1 bis 7 Tagen (O42.11), mit Wehenbeginn nach Ablauf von > 7 Tagen (O42.12), mit Wehenhemmung durch Therapie (O42.2) und nicht näher bezeichnet (O42.9);
- Betreuung der Mutter bei vaginalsonografisch dokumentierter Zervixlänge < 10 mm oder Trichterbildung (O34.30), Betreuung der Mutter bei Fruchtblasenprolaps (O34.31), Betreuung der Mutter bei sonstiger Zervixinsuffizienz (O34.38) und Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz nicht näher bezeichnet (O34.39).

Ausgeschlossen wurden alle Patientinnen, die nach vollendeter 37. SSW einen vorzeitigen Blasensprung ((O42.0), (O42.11), (O42.12), (O42.2), (O42.9)) hatten.

3.2 Datenerhebung und analysierte Parameter

Die Erhebung der 424 Datensätze erfolgte aus den jeweiligen Patientenakten direkt im Archiv der UFK. Da die Datensysteme mittels ICD-10-Verschlüsselung arbeiten, wurden zunächst 2223 Patientinnen nach oben genannten Kriterien von dem System erfasst.

Jedoch war es nicht möglich, konkret nach einem Erregernachweis bei drohender Frühgeburt zu suchen, sodass sich nur mittels Akteneinsicht das benötigte Kollektiv eingrenzen lies. Zudem wurden diejenigen Patientinnen erfasst, die mit den unter 3.1 gewählten Kriterien identifiziert wurden und bei drohender Frühgeburt einen ambulanten Nachweis von hämolysierenden Streptokokken der Serogruppe B (GBS) vorliegen hatten.

Durch die Akteneinsicht konnte der Datensatz auf 424 Patientinnen mit Erregernachweis bei drohender Frühgeburt eingeschränkt werden, wobei im Jahr 2014 222 Datensätze und im Jahr 2015 202 Datensätze eruiert werden konnten. Primär waren nicht alle Akten auffindbar, sodass die fehlenden Daten aus der klinikinternen Computerdatenbank KIM (Klinik Information und Management) gewonnen wurden. Drei Akten waren weder im Archiv noch über die Computerdatenbank verfügbar.

Folgende Parameter gelangten zur Auswertung:

- Geburtshilfliche Anamnese (Alter bei Geburt in Jahren, Körperhöhe in Meter, präkonzeptioneller BMI der Mutter, Gravidität und Parität, Zustand nach Abort, EU, Frühgeburt, Totgeburt, Schwangerschaftsabbrüchen, Gestationsdiabetes mellitus),
- Nikotinabusus,
- Geburtsmodus (Tabelle 1),
- Erregernachweis mit entsprechender antibiotischer Therapie und Resistenzlage und den durchgeführten Kontrollabstrichen,
- Kindliche Daten (Gestationsalter, Geschlecht, Einling / Mehrling, Körperlänge in Zentimetern, Körpergewicht in Gramm, arterieller Nabelschnur-pH-Wert, Base-Exzess, Apgar-Score).

Tabelle 1: Aufschlüsselung der verschiedenen Geburtsmodi

Bezeichnung	Beschreibung
Spontan	Vaginal spontan
Sectio caesarea	Primäre Sectio Primäre Notsectio Primäre Re-Sectio Sekundäre Sectio Sekundäre Notsectio Sekundäre Re-Sectio
Vaginal operativ	Vakuumextraktion aus BB Forceps aus BB Vakuumextraktion aus BM Forceps aus BM

3.3 Mikrobiologische Daten

Die zur Auswertung herangezogenen mikrobiologischen Daten der zervikovaginalen Abstriche stammen aus dem Medizinischen Labor Rostock und werden durch ein Hybase- und Analysesystem verwaltet. Die mikrobiologischen Daten der Patientinnen mit einer ambulant diagnostizierten Besiedlung mit GBS wurden ebenfalls in die Auswertung eingeschlossen.

Erfolgte bei drohender Frühgeburt an der UFK die zervikovaginale Abstrichentnahme, so wurden diese Abstriche zur mikrobiologischen Diagnostik an das Medizinische Labor Rostock weitergeleitet. Die Gewinnung des Vaginalsekrets erfolgte nach Desinfektion und steriler Spekulum- Einstellung gezielt mit einem Abstrichtupfer aus dem hinteren Scheidengewölbe. Bei den Abstrichtupfern handelte es sich um sterile Rayonabstrichtupfer der Firma transystem® mit Amies Agar-Gel-Medium.

Im Jahr 2016 erfolgte im Medizinischen Labor Rostock die Einführung der Abstrich- und Transportsysteme eSwab™. ESwab™ oder auch „Copan Liquid Amies Elution Swab“ ist speziell für aerobe, anaerobe und anspruchsvolle Bakterien geeignet. Durch Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer wird die Gewinnung des zu untersuchenden

Materials maximiert. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung standen diese Systeme nicht im Medizinischen Labor Rostock zur Verfügung, weshalb auf die Amiens Agar-Gel-Medium Tupfer zurückgegriffen wurde.

Für die Diagnostik von *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* mittels Polymerase-Kettenreaktion werden spezielle Tupfersysteme (BD ProbeTec™ Qx Collection Kit for Endocervical or Lesion Specimens) genutzt.

Nach Probengewinnung wurden die Abstriche in das Medizinische Labor Rostock am Klinikum Südstadt weitergeleitet. Da sich die UFK in demselben Gebäude wie das Labor befindet, ist ein zeitnahe Transport bzw. eine zeitnahe Verarbeitung der Proben gewährleistet. Sollte eine Lagerung über Nacht notwendig sein, erfolgte diese im Kühlschrank.

Die Probenverarbeitung unterliegt den Mikrobiologisch - infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ).

Für die kulturelle Anzucht der Erreger wurden folgende Nährmedien eingesetzt:

- Columbia Agar 5% Schafsblut
- MacConkey Agar
- CNA / Chromagar Orientation (Biplatte)
- Schädler Kanamycin - Vancomycin (KV) Agar
- Gardnerella selektiv Agar
- Chromagar - Candida.

Alle Agarplatten wurden im Brutschrank bei 37°C (+/- 1°C) für 18 - 24h bzw. 40 - 48h bebrütet.

Die verschiedenen Erreger benötigen unterschiedliche atmosphärische Kulturbedingungen. So wurde der Gardnerella vaginalis - Agar in CO₂ angereicherte Atmosphäre und der Schädler KV - Agar anaerob bebrütet. Die Bebrütung erfolgte in speziellen Anaerobiertöpfen der Hersteller Oxoid oder Merck.

Zudem wurden Gram-Präparate angefertigt.

Bei Anforderungen auf Mykoplasmen wurden spezielle Verfahren mittels Mycoplasma Duo Kit gewählt.

Die Identifizierungen und Resistenztestungen nach CLSI - Standard wurden unter Verwendung des VITEK®2 und des VITEK® MS der Firma bioMérieux Deutschland

GmbH durchgeführt. Beim VITEK®2 handelt es sich um ein Gerät für die In-Vitro-Diagnostik, das die Identifizierung und Resistenzbestimmung aerober und anaerober, gramnegativer und grampositiver Bakterien sowie von Sproßpilzen ermöglicht. Das VITEK® MS ist ein System zur schnellen Identifizierung von Mikroorganismen mittels Massenspektrometrie. Unabdingbar ist es, Reinkulturen zu verwenden. Reinheitskontrollen werden durchgeführt und mindestens eine Woche bei 2 - 8°C aufgehoben.

Zur Identifizierung der verschiedenen Mikroorganismen wurden folgende Identifikationskarten des VITEK®2 genutzt:

GN ID Card	=	Gram-negative Bakterien
GP ID Card	=	Gram-positive Bakterien
YST ID Card	=	Hefepilze
ANC ID Card	=	Anaerobe Bakterien.

Für die Resistenzbestimmung wurde auf folgende Karten zurückgegriffen:

AST N263	=	Enterobacteriaceae
AST N248	=	Nonfermenter
AST P580	=	Staphylokokken
AST P586	=	Streptokokken
AST P592	=	Enterokokken
AST YS03	=	Hefepilze (22).

3.4 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden primär aus den Krankenakten in EXCEL überführt und nach erfolgreichem Datentransfer mit dem statistischen Programm SPSS Statistics 25 ausgewertet. Eingefügte Grafiken und Tabellen konnten mittels WORD, EXCEL und SPSS erstellt werden. Die Prozentwerte in den Häufigkeitstabellen wurden auf eine Nachkommastelle genau gerundet. Die deskriptive Statistik wurde mittels Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Häufigkeitsverteilungen der zu analysierenden Parameter erfasst. Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen zwei kategorialen Variablen wurde eine Kontingenztafelanalyse mittels Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Um eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs treffen zu können, wurde die Effektstärke, Cramers V oder bei dichotomen Variablen der Phi-Koeffizient, angewendet.

4 Ergebnisse

In den Jahren 2014 und 2015 wurden insgesamt 6470 Kinder an der UFK geboren, wobei im Jahr 2014 3220, darunter 17 Totgeburten, und im Jahr 2015 3250, darunter 15 Totgeburten, Kinder geboren wurden. Bei einer Anzahl von 3136 Geburten im Jahr 2014 kam es 84-mal zu einer Zwillingsgeburt und in 294 Fällen zu einer Frühgeburt (9,38 %). Im Jahr 2015 betrug die Anzahl der Geburten 3165 bei 79 Zwillings- und 3 Drillingsgeburten und einer Frühgeburtenanzahl von 275 (8,69 %). Im Mittel beträgt die Frühgeburtenrate für die Jahre 2014 und 2015 an der UFK 9,03 %.

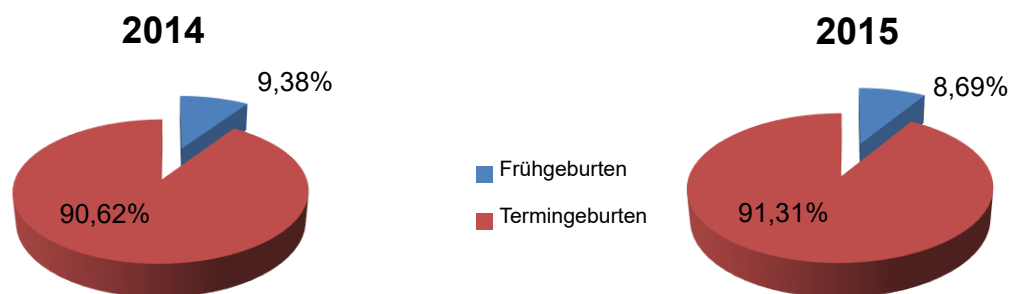


Abbildung 3: Aufteilung der Gesamtgeburten 2014 und 2015 an der UFK in Früh- und Termingeburten

Von 2223 Patientinnen, die mit drohender Frühgeburt in den Jahren 2014 und 2015 stationär aufgenommen wurden, erfolgte bei 424 Patientinnen ein Erregernachweis. Dies bedeutet, dass bei 19,1 % der Patientinnen, die sich mit drohender Frühgeburt in stationärer Behandlung befanden, der zervikovaginale Abstrich positiv war.

Zudem konnten 214 Frühgeburten in dem untersuchten Kollektiv registriert werden. Bei einer Anzahl von insgesamt 569 Frühgeburten in den Jahren 2014 und 2015 zeigt sich, dass 37,6 % aller Frühgeburten mit einer vaginalen Infektion der Mutter assoziiert waren.

4.1 Patientinnencharakteristik

Die Mehrheit der Patientinnen lässt sich der Altersgruppe zwischen 26 und 35 Jahren zuordnen. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 15 Jahre alt, die älteste Patientin 44 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die Patientinnen 29,1 Jahre alt.

Der maternale Body Mass Index ($\text{BMI} = \text{kg/m}^2$) wurde aus dem Körpergewicht bei der Erstuntersuchung und der Körpergröße berechnet. Zur genaueren Betrachtung wurde der BMI in Anlehnung an die WHO-Definition wie folgt eingeteilt:

$< 18,5 \text{ kg/m}^2$	=	Untergewicht
$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$	=	Normalgewicht
$25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$	=	Präadipositas
$30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$	=	Adipositas Grad 1
$35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$	=	Adipositas Grad 2
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	=	Adipositas Grad 3

Dabei zeigte sich, dass die Mehrheit der Patientinnen normalgewichtig war. Der BMI lag durchschnittlich bei $24,2 \text{ kg/m}^2$, bei einem Minimum von $15,1 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $47,3 \text{ kg/m}^2$.

Hinsichtlich der Gravidität, Anzahl der Schwangerschaften, und der Parität, Anzahl vorausgegangener Geburten, waren die meisten Patientinnen Erstgravidae und Nulliparae. Das Maximum der Gravidität lag bei 8, das Maximum der Parität bei 6.

Die Charakterisierung des Patientinnenkollektivs ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Patientinnencharakteristik

	Anzahl der Patientinnen	Häufigkeit
Alter		
< 18 Jahre	8	1,9%
18 - 25 Jahre	96	22,6%
26 - 35 Jahre	269	63,4%
≥ 36 Jahre	51	12,0%
präkonzeptioneller BMI (kg/m²)		
keine Angaben	12	2,8%
< 18,5	24	5,7%
18,5 - 24,9	250	59,0%
25,0 - 29,9	93	21,9%
30,0 - 34,9	23	5,4%
35,0 - 39,9	18	4,2%
≥ 40	4	0,9%
Gravida		
Erstgravidae	198	46,7%
Zweitgravidae	92	21,7%
Drittgravidae	63	14,9%
Multigravidae	71	16,7%
Parität		
0. Para	265	62,5%
1. Para	105	24,8%
2. Para	34	8,0%
3. Para	15	3,5%
Multipara	5	1,2%
Risikofaktoren		
Z. n. Abort	104	24,5%
Z. n. Frühgeburt	38	8,9%
Z.n. Abruption	70	16,5%
Z. n. Totgeburt	10	23,4%
Z. n. EU	12	2,8%
Nikotinkonsum		
0 Zigaretten	333	78,5%
1 - 10 Zigaretten	53	12,5%
11 - 20 Zigaretten	13	3,0%
> 20 Zigaretten	3	0,7%
keine Angaben	22	5,2%

4.2 Geburtshilfliche Daten

Insgesamt konnten die Daten von 431 Kindern bei 374 Geburten mit Erregernachweis zur Auswertung herangezogen werden. Dabei wurden 318 Einlinge geboren. In 55 Fällen kam es zu einer Zwillingsgeburt und einmal zu einer Drillingsgeburt. Bei 50 Patientinnen fehlen die kindlichen Daten, da diese Patientinnen nicht im eingegrenzten Zeitraum in der UFK entbunden wurden.

In über 57 % lag eine Frühgeburt vor. Die meisten Kinder wurden spontan geboren (Tabelle 3).

Tabelle 3: Geburtshilfliche Daten

	Anzahl der Patientinnen	Häufigkeit
Entbindung		
Spontan	201	53,7%
vaginal operativ	17	4,5%
Sectio caesarea	156	41,7%
SSW		
< 28+0 SSW	39	10,4%
28+0 - 31+6 SSW	31	8,3%
32+0 - 36+6 SSW	156	41,7%
37+0 - 41+6 SSW	147	39,3%
≥ 42+0 SSW	1	0,3%
Frühgeburt		
Frühgeburt	214	57,2%
Termingeburt	148	39,6%
Spontanabort	9	2,4%
Totgeburt	3	0,8%
Einling / Zwillig / Drillingsgeburt		
Einling	318	85,0%
Zwillig	55	14,7%
Drilling	1	0,3%
fehlend 50	374	

4.3 Kindliche Daten

Unter den 431 Kindern waren 227 (52,9 %) männlich und 202 (47,1 %) weiblich. Im Durchschnitt lag die Körperlänge der geborenen Kinder bei 45 cm, wobei das Minimum mit 26 cm und das Maximum mit 54 cm angegeben werden kann. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 2457 g. Das leichteste Kind, bei dem das Gewicht ermittelt wurde, wog 380 g, das schwerste Kind wog 4950 g (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kindliche Daten

	Anzahl der Kinder	Häufigkeit
Geschlecht	n = 429	
Männlich	227	52,9%
Weiblich	202	47,1%
Körperlänge	n = 426	
< 30 cm	14	3,3%
30 bis 45 cm	146	34,3%
46 bis 50 cm	217	50,9%
> 50 cm	49	11,5%
Körpergewicht	n = 428	
< 500 g	12	2,8%
500 - 1000 g	24	5,6%
1001 - 1500 g	38	8,9%
1501 - 2500 g	141	32,9%
2501 - 3500 g	159	37,1%
3501 - 4000 g	44	10,3%
> 4000 g	10	2,3%
Nabelschnur-pH	n = 413	
< 7,0	3	0,7%
7,00 - 7,09	6	1,5%
7,10 - 7,19	28	6,8%
7,20 - 7,29	194	47,0%
≥ 7,30	182	44,1%
Base-Exzess [mmol/l]	n = 411	
< -3	210	51,1%
minus 3 bis plus 3	197	47,9%
> + 3	4	1,0%
Apgar-Wert nach 1 Min.	n = 418	
8 bis 10	328	78,5%

4 bis 7	70	16,7%
0 bis 3	20	4,8%
Apgar-Wert nach 5 Min.		n = 417
8 bis 10	374	89,7%
4 bis 7	39	9,4%
0 bis 3	4	4,8%
Apgar-Wert nach 10 Min.		n = 414
8 bis 10	396	95,7%
4 bis 7	16	3,9%
0 bis 3	2	0,5%

4.4 Erregerspektrum

In den positiven Abstrichergebnissen des Erstabstriches konnten 32 verschiedene Erreger nachgewiesen werden, wobei in 7 Fällen keine Daten bezüglich des Erregernachweises vorlagen. Abstriche, die post partum bei Frühgeburt erfolgten, wurden mit einbezogen. Die häufigsten Erreger waren *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* und *Enterococcus faecalis*. Des Weiteren ließen sich *Candida albicans*, *Bacteroides species* und *Escherichia coli* (*E. coli*) nachweisen (Tabelle 5). Die Erfassung der Erreger erfolgte unabhängig davon, ob eine Einzel- oder Mischinfektion vorlag. Kontrollabstriche wurden in dieser Auflistung nicht berücksichtigt. Da des Öfteren Mischinfektionen vorlagen, unterscheidet sich die kumulative Erregerhäufigkeit von der Patientinnenanzahl.

Tabelle 5: Erregerverteilung beim Erstabstrich

Erreger im Erstabstrich	Häufigkeit	Prozent
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	177	41,7%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	101	23,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	95	22,4%
<i>Candida albicans</i>	87	20,5%
<i>Bacteroides spec.</i>	71	16,7%
<i>E. coli</i>	49	11,6%
Streptokokken B	47	11,1%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	25	5,9%
<i>Mycoplasma hominis</i>	19	4,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	2,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	2,1%

vaginale Infektion nicht näher bezeichnet	7	1,7%
Candida glabrata	7	1,7%
Prevotella bivia	4	0,9%
Enterococcus faecium	3	0,7%
Neisseria gonorrhoeae	3	0,7%
Proteus mirabilis	3	0,7%
Streptokokken D	2	0,5%
Enterobacter cloacae	2	0,5%
Klebsiella oxytoca	2	0,5%
Candida tropicalis	2	0,5%
Citrobacter koseri	1	0,2%
HP-Virus	1	0,2%
Citrobacter freundii	1	0,2%
Herpes genitalis	1	0,2%
Bacteroides uniformis	1	0,2%
Propionibacterium acnes	1	0,2%
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,2%
Streptococcus mitis	1	0,2%
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1	0,2%
Finegoldia magna	1	0,2%
Morganella morganii	1	0,2%
Streptococcus pneumoniae	1	0,2%
Patientinnenanzahl	424	

4.5 Einzel- und Mischinfektionen

Bei 220 Patientinnen (51,9 %) mit positivem zervikovaginalem Erstabstrich lag eine Einzelinfektion, bei 204 Patientinnen (48,1 %) eine Mischinfektion vor. In 118 Fällen (27,8 %) zeigte sich eine Zweifachinfektion und in 57 Fällen (13,4 %) eine Dreifachinfektion. Bei 29 Patientinnen (6,8 %) konnten vier und mehr Erreger im zervikovaginalem Abstrich nachgewiesen werden.

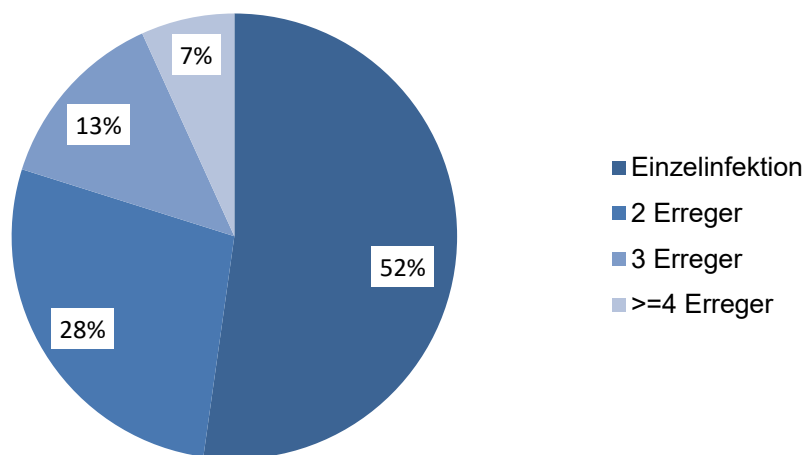


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim Erstabstrich

Im Erregerspektrum bei Einzelinfektion dominierte *Ureaplasma urealyticum* (Tabelle 6).

Tabelle 6: Erregerverteilung bei Einzelinfektion und Erstabstrich

Erreger	Anzahl	Häufigkeit
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	54	24,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	34	15,5%
<i>Candida albicans</i>	29	13,2%
Streptokokken B	23	10,5%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20	9,1%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	20	9,1%
<i>Bacteroides spec.</i>	12	5,5%
<i>E. coli</i>	9	4,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	3,2%
vag. Infektionen nicht näher bezeichnet	6	2,7%
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0,5%
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,5%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	0,5%
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,5%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,5%
<i>Candida glabrata</i>	1	0,5%
Anzahl der Einzelinfektionen	220	

Bei Mischinfektionen kamen die Erregerkombination *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* (4 % aller positiver Erstabstriche), *Bacteroides spec.*, *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* sowie die Kombination *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* (2 % aller positiver Erstabstriche) am häufigsten vor (Tabelle 20 bis Tabelle 24).

4.6 Kontrollabstriche

4.6.1 Erster Kontrollabstrich

Nach Erstabstrich und entsprechender Therapie erfolgte bei 129 Patientinnen stationär ein Kontrollabstrich. Kontrollabstriche, die im ambulanten Bereich nach Entlassung der Patientinnen durchgeführt wurden, blieben unberücksichtigt. In 42 Fällen (32,6 %) wurde Standortflora im ersten Kontrollabstrich nachgewiesen. Ein Erregernachweis erfolgte in 82 Fällen (67,4 %). In 33 Fällen (25,6 %) zeigte sich eine erneut positive Kontrolle mit demselben/denselben Erreger/n. Eine Neuinfektion lag bei 28 Patientinnen (21,7 %) vor (Abbildung 5).

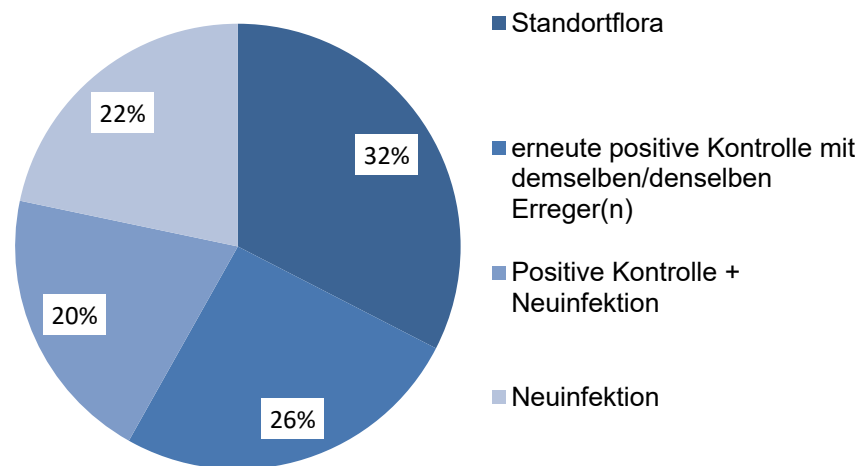


Abbildung 5: Befund des 1. Kontrollabstriches

Eine Einzelinfektion konnte bei 45 Patientinnen (51,7 %), eine Mischinfektion bei 42 Patientinnen (48,3 %) nachgewiesen werden (Abbildung 6).

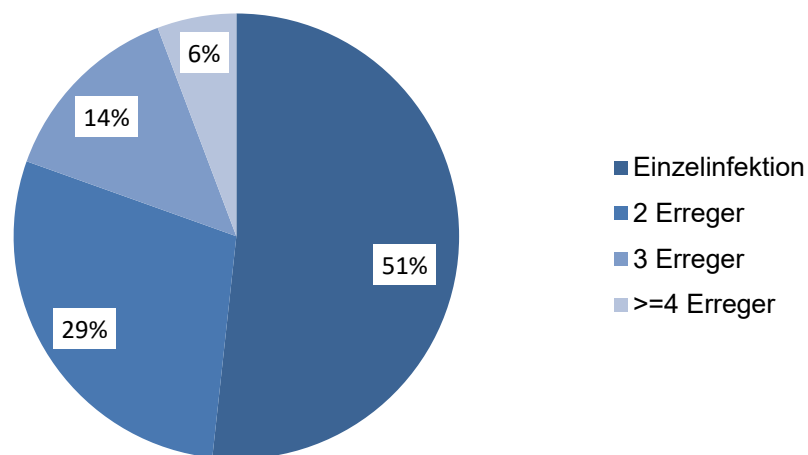


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 1. Kontrollabstrich

Im ersten Kontrollabstrich waren *Ureaplasma urealyticum*, *Enterococcus faecalis* und *E. coli* die häufigsten Erreger. Auffällig sind die recht hohen Raten an positiven Kontrollen für *Ureaplasma urealyticum* mit 77 % sowie für *Gardnerella vaginalis* mit 64 %. Die Erfassung der Erreger beim ersten Kontrollabstrich erfolgte unabhängig davon, ob eine Einzel-oder Mischinfektion vorlag (Tabelle 7).

Tabelle 7: Erregerverteilung beim 1. Kontrollabstrich

Erreger	Häufigkeit	Prozent	Neuinfektion	positive
				Kontrolle
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	44	50,6%	10	34
<i>Enterococcus faecalis</i>	29	33,3%	17	12
<i>E. coli</i>	24	27,6%	19	5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	12,6%	4	7
<i>Candida albicans</i>	9	10,3%	4	5
<i>Bacteroides spec.</i>	7	8,0%	3	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	3,4%	3	0
<i>Candida glabrata</i>	3	3,4%	2	1
Streptokokken B	3	3,4%	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,3%	2	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2,3%	2	0
<i>Prevotella bivia</i>	2	2,3%	1	1
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	2,3%	0	2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2,3%	1	1

<i>Serratia marcescens</i>	1	1,1%	1	0
<i>Lactobacillus</i>	1	1,1%	1	0
<i>Citrobacter braakii</i>	1	1,1%	1	0
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1,1%	1	0
<i>Raoutella ornithinolytica</i>	1	1,1%	1	0
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1,1%	1	0
<i>Streptokokken C</i>	1	1,1%	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,1%	1	0
<i>Raoutella planticola</i>	1	1,1%	1	0
Anzahl positiver Kontrollen	87			

4.6.2 Zweiter Kontrollabstrich

Bei 47 Patientinnen wurde stationär ein zweiter Kontrollabstrich durchgeführt. In 41 Fällen (87,2 %) konnte erneut eine Infektion nachgewiesen werden. Nur 6 Kontrollabstriche (12,8 %) zeigten eine erfolgreiche Sanierung. Bei 19 Patientinnen (40,4 %) ließ sich eine Neuinfektion nachweisen (Abbildung 7). Eine Einzelinfektion lag in 21 Fällen (51,2 %), eine Mischinfektion in 20 Fällen (48,8 %) vor (Abbildung 8).

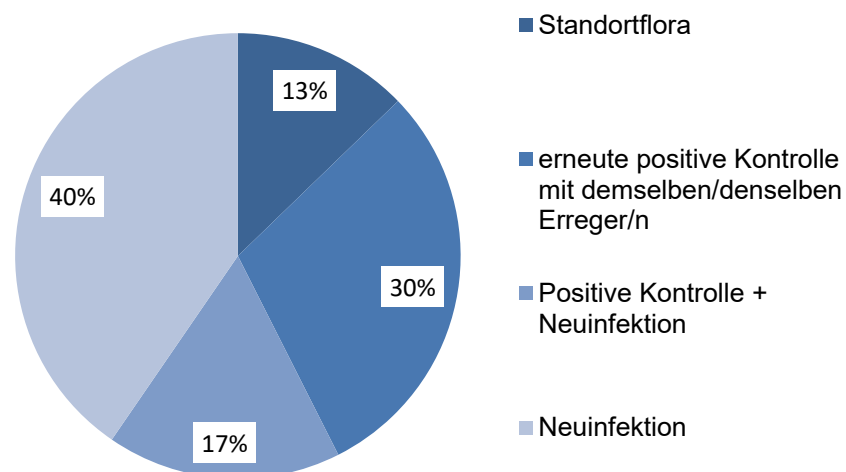


Abbildung 7: Befund des 2. Kontrollabstriches

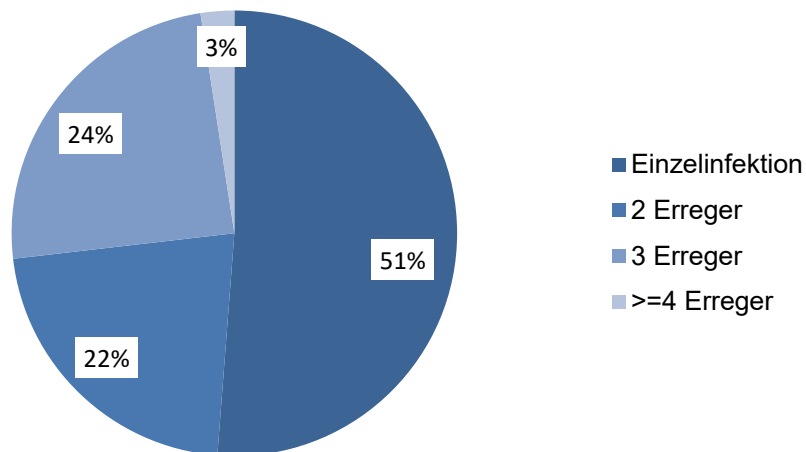


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 2. Kontrollabstrich

Am häufigsten konnten im zweiten Kontrollabstrich erneut *Ureaplasma urealyticum* und *Enterococcus faecalis* sowie *E. coli* nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Erregerverteilung beim 2. Kontrollabstrich

Erreger	Häufigkeit	Prozent	positive	
			Neuinfektion	Kontrolle
<i>Enterococcus faecalis</i>	16	39,0%	9	7
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	39,0%	8	8
<i>E. coli</i>	10	24,4%	6	4
<i>Bacteroides spec.</i>	9	22,0%	7	2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5	12,2%	2	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7,3%	3	0
<i>Candida albicans</i>	3	7,3%	2	1
<i>Enterococcus faecium</i>	3	7,3%	2	1
Streptokokken D	1	2,4%	1	0
Streptokokken B	1	2,4%	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,4%	1	0
<i>Morganella morganii</i>	1	2,4%	1	0
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	2,4%	0	1
Herpes genitalis	1	2,4%	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,4%	1	0
<i>Candida glabrata</i>	1	2,4%	0	1
Anzahl positiver Kontrollen	41			

4.6.3 Dritter Kontrollabstrich

Ein dritter Kontrollabstrich wurde bei 21 Patientinnen stationär durchgeführt. Bei 18 Patientinnen (85 %) konnte erneut eine Infektion nachgewiesen werden. Drei Kontrollabstriche (15 %) zeigten eine erfolgreiche Sanierung. Bei sieben Patientinnen (30 %) ließ sich eine Neuinfektion nachweisen (Abbildung 9). Eine Einzelinfektion lag in zehn Fällen (52,9 %), eine Mischinfektion in acht Fällen (47,1 %) vor (Abbildung 10).

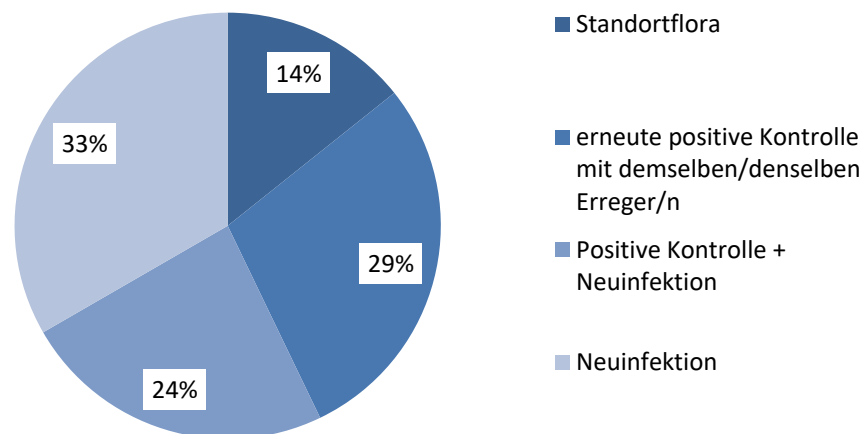


Abbildung 9: Befund des 3. Kontrollabstriches

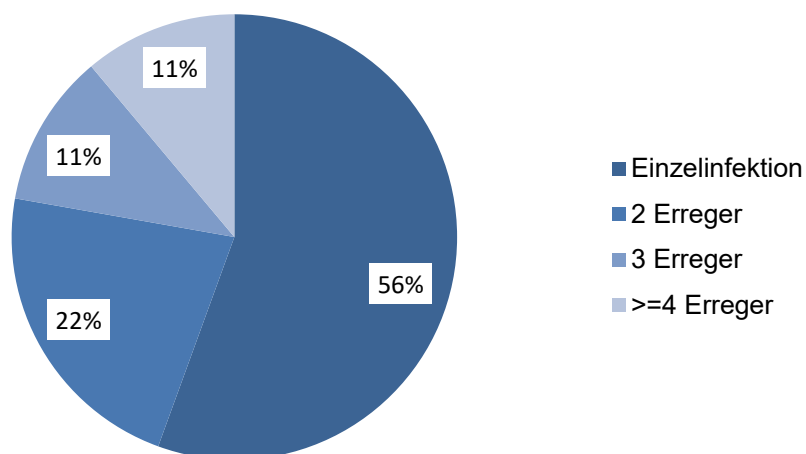


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 3. Kontrollabstrich

Ergebnisse

Im dritten Kontrollabstrich dominierte weiterhin *Ureaplasma urealyticum*. Häufig ließen sich *E. coli*, *Enterococcus faecalis* und *Bacteroides spec.* nachweisen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Erregerverteilung beim 3. Kontrollabstrich

Erreger	Häufigkeit	Prozent	positive	
			Neuinfektion	Kontrolle
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	8	44,4%	2	6
<i>E. coli</i>	5	27,8%	4	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	22,2%	1	3
<i>Bacteroides spec.</i>	4	22,2%	4	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2	11,1%	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>	2	11,1%	1	1
<i>Candida glabrata</i>	2	11,1%	2	0
<i>Candida albicans</i>	2	11,1%	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	5,6%	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	5,6%	1	0
Streptokokken B	1	5,6%	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	5,6%	1	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	5,6%	1	0
Anzahl positiver				
Kontrollen	18			

4.6.4 Weitere Kontrollabstriche

Bei zehn Patientinnen erfolgte ein vierter Kontrollabstrich. In neun Fällen (90 %) wurde eine erneute Infektion nachgewiesen. Bei einer Patientin (10 %) zeigte sich Standortflora. Eine Neuinfektion trat bei sechs Patientinnen (60 %) auf (Abbildung 11). Eine Einzelinfektion ließ sich bei vier Patientinnen (44,4 %) nachweisen. Eine Mischinfektion lag in fünf Fällen (55,6 %) vor (Abbildung 12).

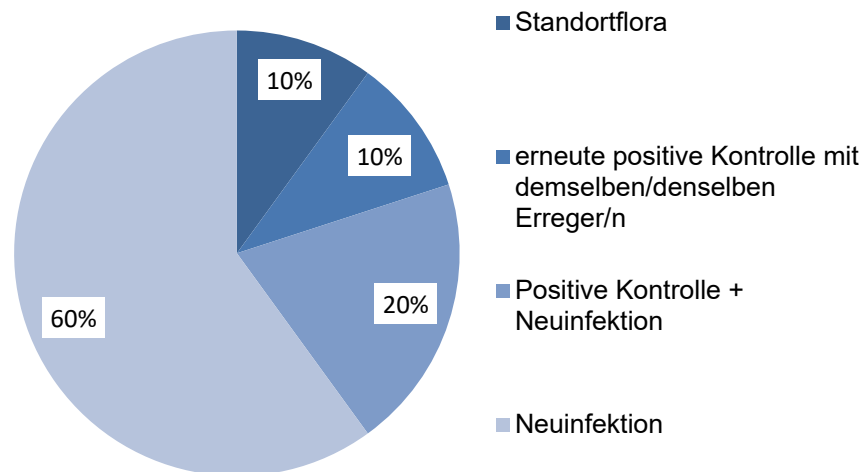


Abbildung 11: Befund des 4. Kontrollabstriches

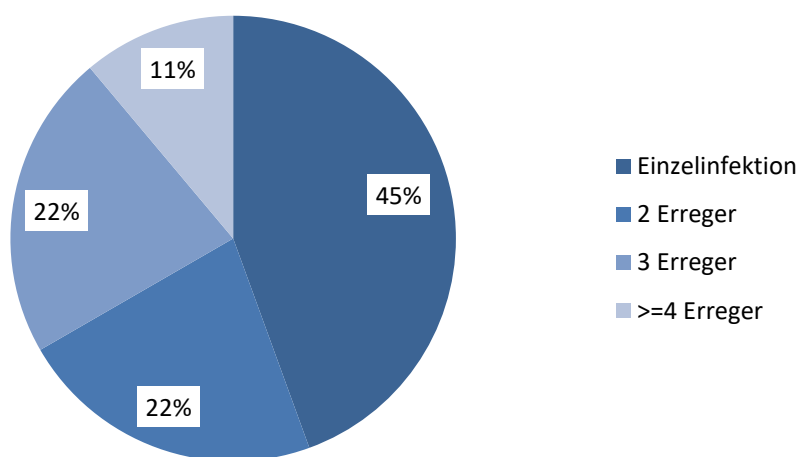


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 4. Kontrollabstrich

Auch im vierten Kontrollabstrich zeigte sich *Ureaplasma urealyticum* als häufigster Erreger. *E. coli* und *Enterococcus faecium* waren weiterhin vertreten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Erregerverteilung beim 4. Kontrollabstrich

Erreger	Häufigkeit	Prozent	positive	
			Neuinfektion	Kontrolle
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3	33,3%	2	1
<i>E. coli</i>	2	22,2%	2	0
<i>Enterococcus faecium</i>	2	22,2%	1	1
<i>Bacteroides spec.</i>	2	22,2%	2	0

Ergebnisse

Probionibacterium	1	11,1%	1	0
Vergrünende Streptokokken	1	11,1%	1	0
koagulaseneg.				
Staphylokokken	1	11,1%	1	0
Acinetobacter johnsonii	1	11,1%	1	0
Mycoplasma hominis	1	11,1%	1	0
Klebsiella pneumoniae	1	11,1%	1	0
Gardnerella vaginalis	1	11,1%	1	0
Enterococcus faecalis	1	11,1%	0	1
Candida glabrata	1	11,1%	0	1
Candida albicans	1	11,1%	0	1
Anzahl positiver Kontrollen	9			

Insgesamt erfolgte bei drei Patientinnen stationär ein fünfter Kontrollabstrich. Dabei lag bei allen drei Patientinnen eine erneute Infektion, des im vorherigen Abstrich nachgewiesenen Erregers plus eine Neuinfektion vor. Eine Mischinfektion lag in allen Fällen (100 %) vor (Abbildung 13).

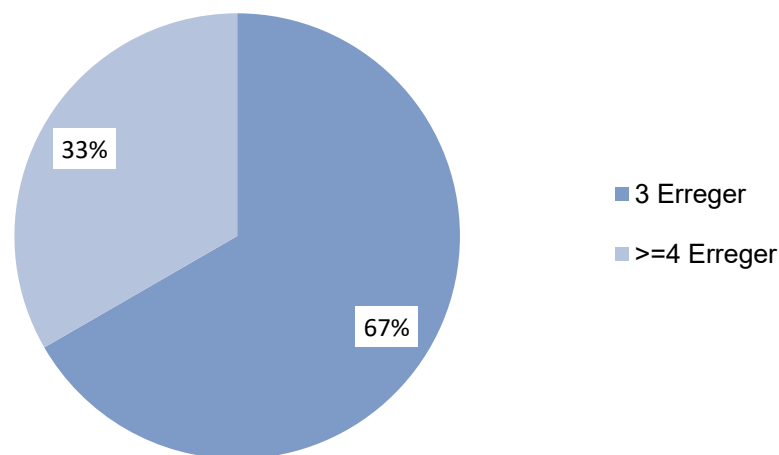


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Erreger beim 5. Kontrollabstrich

Im fünften Kontrollabstrich zeigte sich *Enterococcus faecalis* als häufigster Erreger. Dieser Erreger ließ sich bei allen drei Patientinnen nachweisen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Erregerverteilung beim 5. Kontrollabstrich

Erreger	Häufigkeit	Prozent	positive	
			Neuinfektion	Kontrolle
Enterococcus faecalis	3	100%	2	1
Klebsiella pneumoniae	2	66,7%	2	0
Candida albicans	2	66,7%	1	1
Ureaplasma urealyticum	1	33,3%	0	1
Enterococcus faecium	1	33,3%	0	1
Candida glabrata	1	33,3%	1	0
Anzahl positiver Kontrollen	3			

Bei einer Patientin wurde ein sechster Kontrollabstrich durchgeführt. Hier zeigte sich eine Besiedlung mit Enterococcus faecalis. Dabei handelte es sich um eine Einzelinfektion und eine erneut positive Kontrolle.

4.6.5 Übersicht der häufigsten Erreger

Tabelle 12: Übersicht der häufigsten Erreger

Erreger	Erstabstrich	1. KA	2. KA	3. KA	4. KA	5. KA
Ureaplasma urealyticum	41,7%	50,6%	39,0%	44,4%	33,3%	33,3%
Gardnerella vaginalis	23,8%	12,6%	12,2%	11,1%	11,1%	0,0%
Enterococcus faecalis	22,4%	33,3%	39,0%	22,2%	11,1%	100%
Candida albicans	20,5%	10,3%	7,3%	11,1%	11,1%	66,7%
Bacteroides spec.	16,7%	8,0%	22,0%	22,2%	22,2%	0,0%
E. coli	11,6%	27,6%	24,4%	27,8%	22,2%	0,0%
Streptokokken B	11,1%	3,4%	2,4%	5,6%	11,1%	0,0%
Chlamydia trachomatis	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Mycoplasma hominis	4,5%	2,3%	2,4%	0,0%	11,1%	0,0%
Staphylococcus aureus	2,4%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Klebsiella pneumoniae	2,1%	1,1%	7,3%	5,6%	11,1%	66,7%
Candida glabrata	1,7%	3,4%	2,4%	11,1%	11,1%	33,3%
Enterococcus faecium	0,7%	2,3%	7,3%	11,1%	22,2%	33,3%
Anzahl der positiven Abstriche	424	87	41	18	9	3

4.7 Verschiedene Einflussfaktoren auf die Frühgeburt bei vaginaler Infektion

Zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen auf die Frühgeburt bei vaginaler Infektion wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Es wurden alle Patientinnen betrachtet, die im angegebenen Untersuchungszeitraum an der UFK Rostock entbunden haben ($n = 374$). Die neun Spontanaborte und die drei Totgeburten wurden zu den Frühgeburten kategorisiert, da alle 12 Geburten < 28 . SSW erfolgten.

Dabei wurde überprüft, ob die Faktoren Parität, Gravidität, das maternale Alter, Zustand nach Frühgeburt/ Totgeburt/ Abruptio/ Abort/ Extrauterin gravidität, der präkonzeptionelle BMI, ein vorliegender Gestationsdiabetes mellitus, der Nikotinabusus während der Schwangerschaft, eine Mehrlingsschwangerschaft sowie das Vorliegen resistenter Erreger einen statistisch signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$) auf die Frühgeburt bei vaginaler Infektion haben.

Es zeigte sich, dass lediglich das Alter, der präkonzeptionelle BMI sowie das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Frühgeburt bei Erregernachweis haben.

Das Alter und die Frühgeburt stehen demnach in einem Zusammenhang (Chi-Quadrat(3) = 12,746, $p = 0,005$, $n = 374$). Bei einer Effektstärke (Cramers V = 0,185, $p = 0,005$) von unter 0,3 wird jedoch von einem geringen Zusammenhang ausgegangen.

Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich zwischen dem präkonzeptionellen BMI und der Frühgeburt (Chi-Quadrat(2) = 12,245, $p = 0,002$, $n = 363$). Der Zusammenhang ist als gering anzusehen (Cramers V = 0,184).

Für den Zusammenhang zwischen einer Mehrlingsschwangerschaft und der Frühgeburt zeigte sich mit einer Effektstärke von $\Phi = -0,248$ ein geringer bis mittelgradiger Zusammenhang (Chi-Quadrat(1) = 22,937, $p < 0,001$, $n = 374$).

In Tabelle 13 beziehen sich die prozentualen Angaben auf die Verteilung innerhalb der jeweiligen Alters-/ BMI-/ Mehrlings-Kategorie.

Tabelle 13: Zusammenhang Alter, BMI, Mehrlingsschwangerschaft und Frühgeburt

	Frühgeburt	keine Frühgeburt
Alter n=374		
< 20 Jahre	9 (47,4%)	10 (52,6%)
20 bis 25 Jahre	33 (45,8%)	39 (54,2%)
26 bis 35 Jahre	150 (63,0%)	88 (37,0%)
> 35 Jahre	34 (75,6%)	11 (24,4%)
	p= 0,005	
BMI vor Gravidität n=363		
< 18,5 kg/m ²	7 (33,3%)	14 (66,7%)
18,5 - 24,9 kg/m ²	128 (57,1%)	96 (42,9%)
≥ 25,0 kg/m ²	83 (70,3%)	35 (29,7%)
	p= 0,002	
Mehrlingsschwangerschaft n=374		
Nein	176 (55,3%)	142 (44,7%)
Ja	50 (89,3%)	6 (10,7%)
	p< 0,001	

Abbildung 14 bis Abbildung 16 zeigen gruppierte Balkendiagramme, die die Informationen grafisch veranschaulichen. Da diese Balkendiagramme absolute Häufigkeiten darstellen, sollten die absoluten Balkenlängen der verschiedenen Kategorien nicht miteinander verglichen werden. Stattdessen werden die Muster der verschiedenen Kategorien verglichen. Es zeigt sich, dass in der Alterskategorie > 35 Jahre, in der Kategorie Übergewicht und unter den Mehrlingsschwangerschaften der Anteil an Frühgeburten vergleichsweise hoch ist.

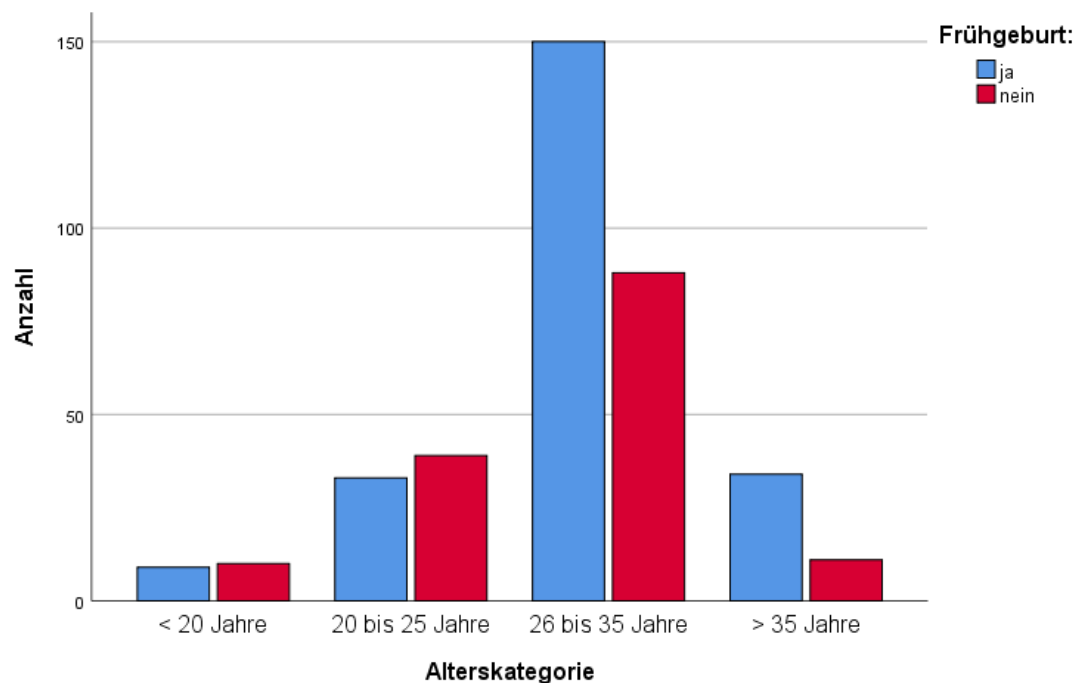


Abbildung 14: Alterskategorien / Frühgeburt

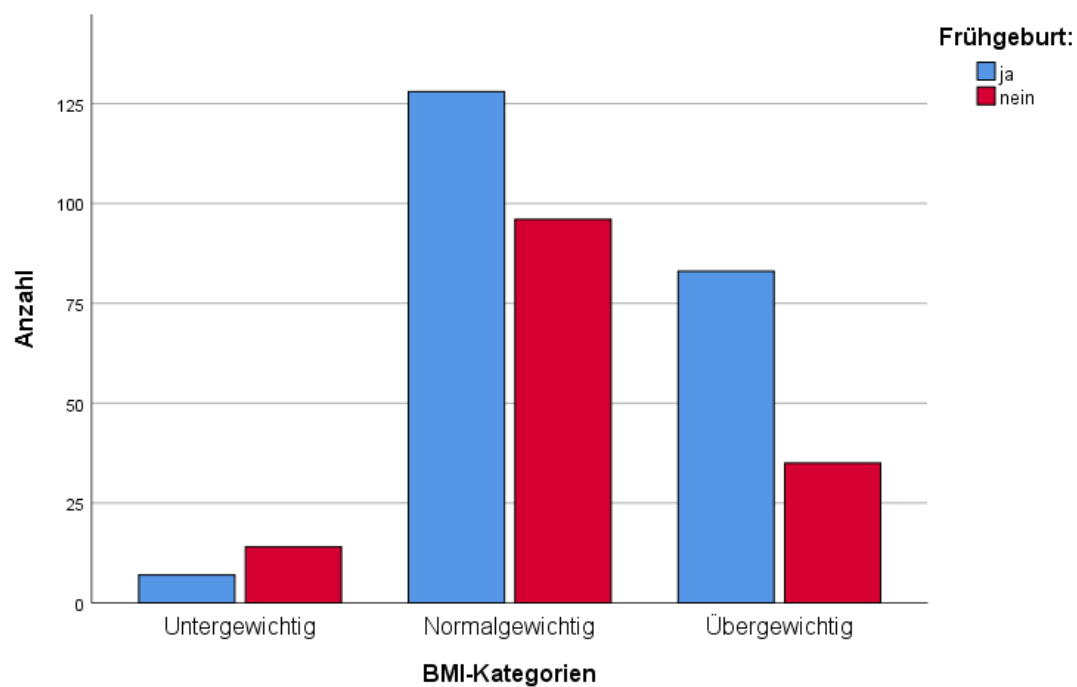


Abbildung 15: BMI-Kategorien / Frühgeburt

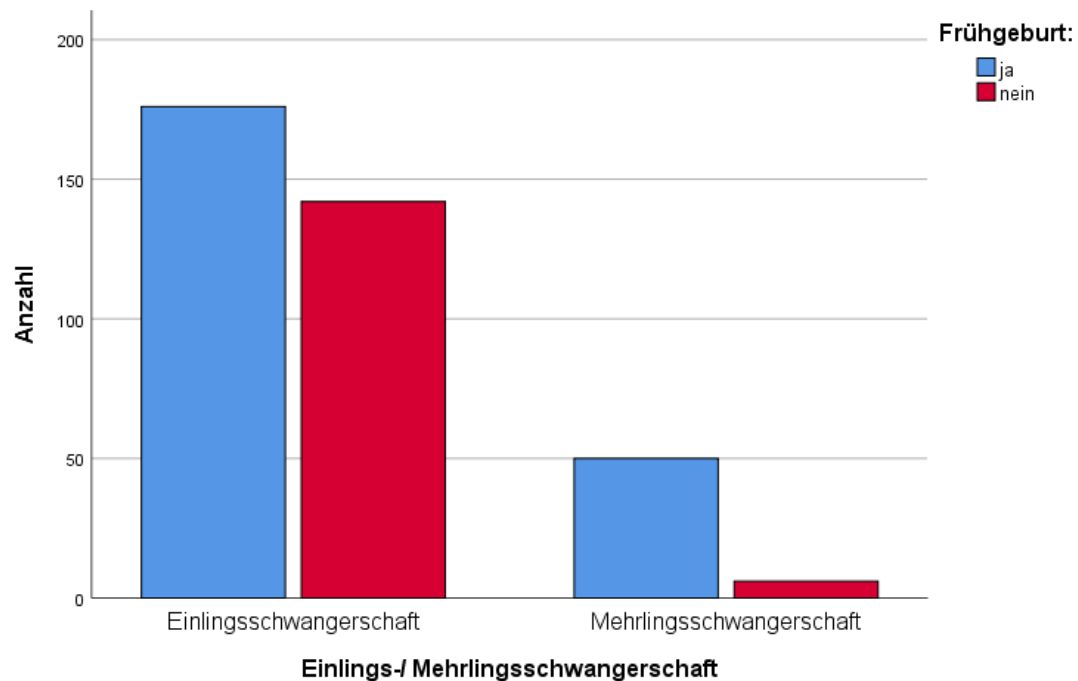


Abbildung 16: Mehrlingsschwangerschaft / Frühgeburt

Für die häufigsten Erreger im Erstabstrich wurde ebenfalls überprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburt besteht. Dabei wurden die Erreger *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Bacteroides spec.*, *E. coli* und GBS genauer betrachtet. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Erreger *Bacteroides spec.* und der Frühgeburt (Chi-Quadrat(1) = 6,842, $p = 0,009$, $n = 374$). Bei einer Effektstärke von $\Phi = -0,135$ ist der Zusammenhang als gering zu werten (Tabelle 14, Abbildung 17).

Tabelle 14: Zusammenhang *Bacteroides spec.* und Frühgeburt

<i>Bacteroides spec.</i>	Frühgeburt keine Frühgeburt	
	Frühgeburt	keine Frühgeburt
n = 374		
Nein	180 (57,5%)	133 (42,5%)
Ja	46 (75,4%)	15 (24,6%)
p= 0,009		

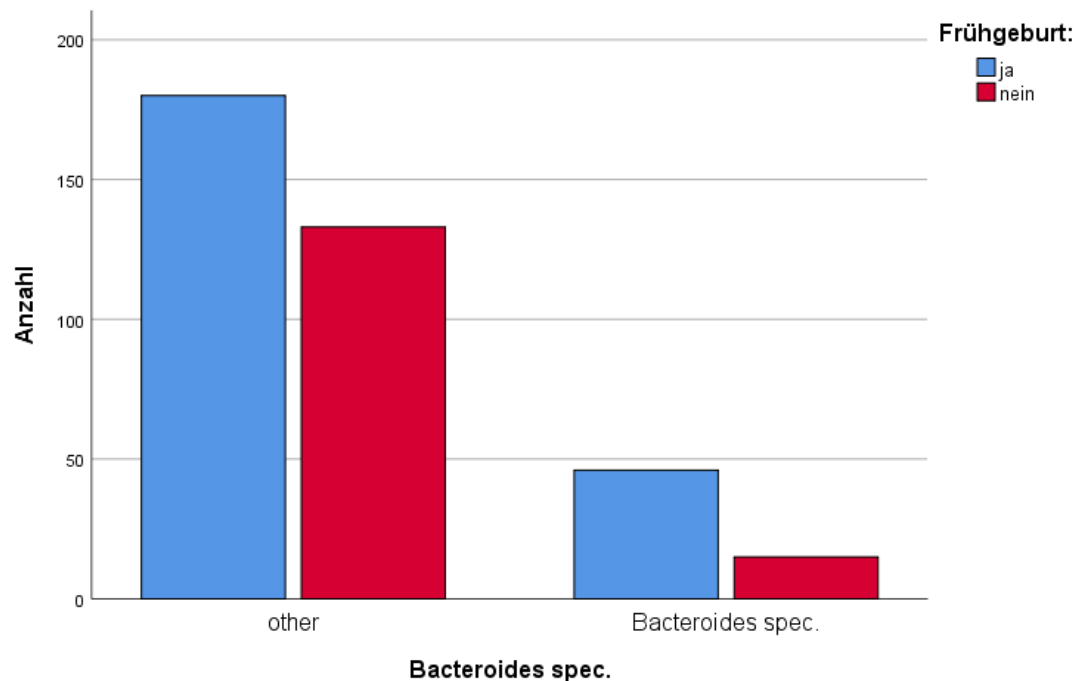


Abbildung 17: Bacteroides spec. / Frühgeburt

Für die anderen Erreger konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburt nachgewiesen werden. Auch für das Vorliegen einer Misch- oder Einzelinfektion im Erstabstrich zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Frühgeburt.

Jedoch ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Mischinfektion und dem Vorliegen resistenter Erreger im Erstabstrich nachweisen (Chi-Quadrat(1) = 21,052, $p < 0,001$, $n = 424$). Der Zusammenhang ist als gering anzunehmen (Phi = 0,223) (Tabelle 15, Abbildung 18).

Tabelle 15: Zusammenhang Mischinfektion und resistente Erreger

		Einzelinfektion	Mischinfektion
Resistente Erreger	n = 424		
Nein		179 (58,9%)	125 (41,1%)
Ja		41 (34,2%)	79 (65,8%)
		p < 0,001	

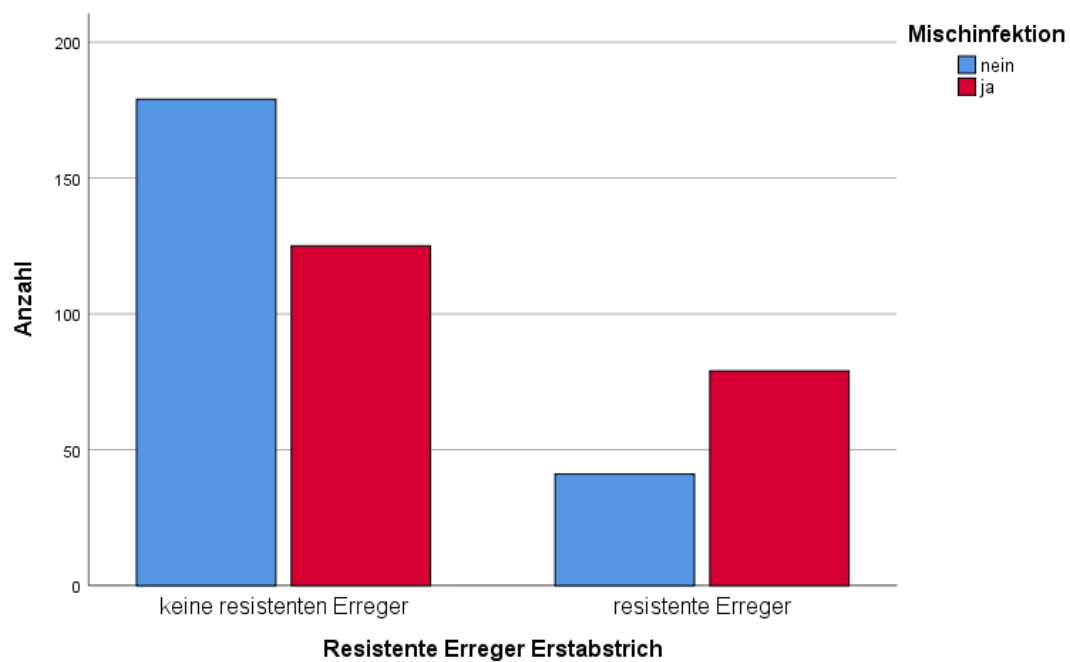


Abbildung 18: Mischinfektion / resistente Erreger

4.8 Antibiotische Therapie

Im Medizinischen Labor Rostock werden die Erreger zur Erstellung eines Antibiogramms routinemäßig auf folgende Antibiotika getestet:

- Amoxicillin, Mezlocillin, Oxacillin, Penicillin G, Ampicillin/Sulbactam (Unacid®), Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®)
- Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil
- Imipenem, Meropenem, Ertapenem
- Erythromycin, Roxithromycin
- Clindamycin
- Vancomycin, Teicoplanin
- Linezolid
- Gentamicin, High-level-Gentamicin, Tobramycin, Amikacin
- Ciprofloxacin, Moxifloxacin
- Doxycyclin
- Fosfomycin, Fusidinsäure, Cotrimoxazol.

4.9 Resistenzlage einzelner Erreger

Zur Analyse der Resistenzlage einzelner Erreger wurden alle Abstrichergebnisse (Einzel- und Mischinfektionen sowie alle Kontrollabstriche (n = 6)) mit einbezogen. Entsprechende Resistenztabellen befinden sich im Anhang. Dabei wurden für jeden Erreger bei dem ein Resistogramm erstellt wurde, die resistenten und intermediären Antibiotika notiert. Da nicht bei allen Erregern eine Resistenztestung erfolgte, beziehen sich die relativen Häufigkeiten in Tabelle 25 im Anhang jeweils auf die Erreger mit dem Vorliegen eines Resistogramms.

Die Resistenzlagen von *E. coli* (n = 39), *Enterococcus faecalis* (n = 109), GBS (n = 26), *Klebsiella pneumoniae* (n = 12), *Enterococcus faecium* (n = 7) und *Staph. aureus* (n = 5) wurden genauer betrachtet.

Für *E. coli* und GBS konnte eine gute Wirksamkeit gegenüber den geprüften Antibiotika nachgewiesen werden. Auffällig zeigten sich hohe Resistenzen bei *E. coli* gegenüber Amoxicillin sowie eine 100 %ige Resistenz der GBS gegenüber Doxycyclin. Für *Enterococcus faecalis* konnten zahlreiche Resistenzen festgestellt

werden. Hier zeigten sich vor allem Resistenzen gegenüber Cotrimoxazol, Amikacin, Tobramycin und Clindamycin. Staph. aureus wies eine gute Wirksamkeit gegen die meisten geprüften Antibiotika auf. Lediglich für Penicillin konnte eine 100 %ige Resistenz nachgewiesen werden.

Da es sich bei *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecium* um „Problemkeime“ handelt, die mit Frühgeburt assoziiert sein können, wurde trotz geringer Anzahl und damit deutlich eingeschränkter Verallgemeinerung, die Resistenzlage genauer betrachtet. Hier konnte eine 100 %ige Resistenz für *Enterococcus faecium* gegenüber Meropenem, Cotrimoxazol, Clindamycin und Amikacin registriert werden. *Klebsiella pneumoniae* zeigte zu einem hohen Prozentsatz Resistenzen gegenüber Amoxicillin und Piperacillin.

5 Diskussion

Die Frühgeburt hat vielfältige Ursachen und lässt sich nach Blencowe et al. 2012 in zwei Gruppen einteilen: Hier werden die spontane Frühgeburt (sPTB) und die initiierte, iatrogene Frühgeburt unterschieden (6). Die initiierte oder eben auch als iatrogen bezeichnete Frühgeburt ist definiert als Geburtseinleitung oder elektiv durchgeführter Kaiserschnitt vor der Vollendung der 37. SSW aufgrund mütterlicher oder fetaler Indikationen (23). Bei Präeklampsie oder Eklampsie sowie bei einer intrauterinen Wachstumsrestriktion kann es zu einer initiierten Frühgeburt kommen. Als Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt werden neben Infektionen und Entzündungen, Gefäßerkrankungen sowie einer Überdehnung der Gebärmutter auch vorausgehende Frühgeburten, Parodontitis und ein niedriger maternaler BMI genannt (24).

Aufgrund der Komplexität in den Pathomechanismen, die eine Frühgeburt auslösen, ist es nach aktuellem Stand der Forschung nicht möglich, auf einen alleinigen Biomarker als Vorhersagewert der Frühgeburt zurückzugreifen. Stattdessen werden die Messung der Zervix-Länge, eine ausführliche Anamnese sowie die Bestimmung von α - Mikroglobulin 1 (PAMG - 1) im zervikovaginalen Sekret empfohlen (25). Der PAMG - 1 - Test kann durch einen hohen negativen Prädiktivwert die Indikation für eine stationäre Aufnahme und Behandlung der Schwangeren vereinfachen und somit unnötige Behandlungen verhindern (26, 27).

Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt (Nr. 015/025), gültig bis 31.01.2022, wurde im Februar des Jahres 2019 neu veröffentlicht. Zur primären Prävention kann bei Frauen nach vorausgegangener spontaner Frühgeburt eine Gabe von Progesteron ab der 16+0 SSW sowie eine prophylaktische Zerklage bzw. ein totaler Muttermundverschluss im frühen 2. Trimenon erfolgen. Des Weiteren wird eine orale antibiotische Behandlung mit Clindamycin 2 x 300 mg / 7 Tage, Metronidazol 2 x 500 mg / 7 Tage oder Metronidazol 3 x 250 mg / 7 Tage bei Vorliegen einer symptomatischen bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft empfohlen. Ein Verzicht auf Nikotin sowie die Supplementierung mit Omega-3 mehrfach gesättigten Fettsäuren kann die Frühgeburtenrate reduzieren. Liegt bereits eine Zervixverkürzung ≤ 25 mm vor der 24+0 SSW vor, soll eine intravaginale Therapie mit Progesteron 1 x 200 mg Kapsel oder 1 x 90 mg Gel bis 36+6 SSW sowie die Anlage einer Zerklage erfolgen. Für berufstätige Schwangere muss eine individuelle Gefährdungsbeurteilung durch den

Arbeitgeber erfolgen, da lange Arbeitszeiten, Schichtarbeit, tägliches Stehen für > 6 Stunden sowie schweres Heben Risiken für eine Frühgeburt darstellen. Eine generelle häusliche körperliche Schonung wird aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage aktuell nicht empfohlen. Zudem erhöht Bettruhe das maternale Thromboserisiko und begünstigt Osteoporose sowie eine Muskelatrophie. Bei vorzeitigen Geburtsbestrebungen soll eine Tokolyse mit dem Ziel der Schwangerschaftsprolongation um mindestens 48 h durchgeführt werden, um die Applikation antenataler Steroide mit 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 h sowie die Verlegung in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation zu ermöglichen. Eine Applikation der 2. Dosis Betamethason nach bereits 12 anstatt 24 h wird aufgrund eines erhöhten Risikos für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) nicht empfohlen. Die intravenöse Applikation von Magnesium ist bei einer unmittelbar bevorstehenden Entbindung vor 32 SSW zur fetalen Neuroprotektion indiziert. Ein spätes Abnabeln oder das mehrfache Ausstreichen der Nabelschnur wirken durch eine Steigerung des kindlichen Blutvolumens ebenfalls neuroprotektiv (28).

Für den vorzeitigen Blasensprung lässt sich eine bereits 2015 abgelaufende AWMF-Leitlinie (Nr. 015/029) anführen. Hier wird zunächst der Ausschluss eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) sowie ein Zervix- und Vaginalabstrich nativ und mikrobiologisch empfohlen. Zudem erfolgt bei einem Blasensprung vor 36+0 SSW, wenn mit einem baldigen Geburtsbeginn zurechnen ist und eine Besiedlung oder ein unbekannter Status mit GBS vorliegt, eine antibiotische Prophylaxe zur Vermeidung der Neugeborenenensepsis durch GBS mittels Penicillin G. Bei einem Blasensprung $\geq 36+0$ SSW soll die antibiotische Therapie bis zur Geburt fortgeführt werden. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und nach Ausschluss von Kontraindikationen im Zeitraum zwischen 24 und 34 vollendeten SSW wird ebenfalls eine fetale Lungenreifeinduktion mit 2 x 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 h sowie eine Tokolyse über mindestens 48 h empfohlen (29).

Vaginale Infektionen während der Schwangerschaft sind ein häufiger Risikofaktor für eine Frühgeburt. Mit einer Prävalenz in der Schwangerschaft von bis zu 20 % und einem relativen Frühgeburtsrisiko von etwa 1,6, ist vor allem die bakterielle Vaginose nicht zu vernachlässigen (30–32).

Die physiologische Besiedlung der Vagina mit Laktobazillen wird durch anaerobe Bakterien wie z.B. *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *E. coli*, *Bacteroides spec.* oder auch *Enterococcus faecalis* ersetzt (33). Die Wasserstoffperoxid-bildenden Laktobazillen verhindern normalerweise das Wachstum unerwünschter Mikroorganismen im Scheidenmilieu. Durch Veränderungen des Hormonaushaltes durch Medikamente, Schwangerschaft oder auch die Menstruation kann es zu einer Verringerung der Laktobazillen auf bis zu 6 % kommen, sodass fakultativ pathogene Erreger zu einer Vaginitis führen (33, 34). Aus dieser lokale Entzündung können ein vorzeitiger Blasensprung (PROM), vorzeitige Kontraktionen des Uterus oder Fieber unter der Geburt resultieren (33, 35). In einer Studie von Brown et al. 2018 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine reduzierte Anzahl an Laktobazillen über eine pathologische Besiedlung der Vaginalflora ein früher Risikofaktor eines PROM darstellt (36). In zahlreichen weiteren Studien konnten signifikante Zusammenhänge zwischen vorzeitigen Wehen, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburt und pathologischer vaginaler Besiedlung der Mutter nachgewiesen werden (33, 35, 37–40).

Tabelle 16 zeigt die Erreger, die nach Friese et al. 2003 und Mendling 2006/2013 mit der bakteriellen Vaginose assoziiert sind (39–41).

Tabelle 16: Bakterien und bakterielle Vaginose nach Friese und Mendling

Assoziation mit bakterieller Vaginose	Häufiges Vorkommen, aber fragliche Assoziation mit bakterieller Vaginose
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> -Komplex
<i>Atopobium vaginae</i>	<i>E. coli</i>
<i>Mobiluncus ssp.</i>	<i>Enterococcus ssp.</i>
<i>Bacteroides-melaninogenicus</i> -Komplex	B-Streptokokken
<i>Peptostreptococcus ssp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Fusobacterium ssp.</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>	
<i>Streptococcus viridans</i>	

Zur Diagnose der bakteriellen Vaginose kann der Nugent-Score hinzugezogen werden. Hierbei handelt es sich um ein 1991 entwickeltes standardisiertes 10 Punkte-Testverfahren, bei dem die nach Gram gefärbte Vaginalflüssigkeit auf das Vorhandensein von Laktobazillen, gramnegative bzw. gramlabile Stäbchen (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spec.*) und gebogene Stäbchen (*Mobiluncus*) geprüft wird. Ab einem Punktwert ≥ 7 wird von einer bakteriellen Vaginose ausgegangen (42, 43). Ein hoher Nugent-Score ≥ 8 geht mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt einher (44). Alternativ gilt die Diagnose der bakteriellen Vaginose gesichert, wenn mindestens drei der vier folgenden klinischen Amsel-Kriterien vorliegen:

- homogener, dünnflüssiger Fluor vaginalis
- vaginaler pH $> 4,5$
- Amingeruch des Fluor vaginalis
- Nachweis von > 20 % Schlüsselzellen („clue cells“) (45).

Im Jahr 2005 konnte belegt werden, dass die Diagnose der bakteriellen Vaginose als gesichert betrachtet werden kann, wenn lediglich zwei der vier Amsel-Kriterien positiv sind. Dabei ist der vaginale pH $> 4,5$ als eines der sensitivsten Kriterien aufzufassen (46).

Bei den Patientinnen mit Erregernachweis, die im untersuchten Zeitraum in der UFK entbunden wurden, kam es in über 57 % zu einer Frühgeburt. Diese Prozentzahlen stimmen mit den Ergebnissen von Hegewald 2010, die in 60,4 % eine Frühgeburt bei Patientinnen mit Erregernachweis eruierte (47), überein.

Die maternale vaginale Infektion stellt nach wie vor eine wichtige Ursache der Frühgeburt dar.

5.1 Maternale Risikofaktoren

Neben den Infektionen gehört auch das steigende maternale Alter zu den Hauptrisikofaktoren, die zu einer Frühgeburt führen können. Unabhängig von der Anzahl vorausgehender Lebendgeburten, zeigt sich ein Anstieg der Frühgeburtenrate sowie perinataler Risikofaktoren mit steigendem Alter der Mutter (48). In einer kanadischen retrospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass ein maternales Alter ≥ 40 Jahre mit einem hohen Risiko der Frühgeburt assoziiert ist, wohingegen die 30 bis 34-Jährigen in dieser Studie das niedrigste Risiko für eine Frühgeburt aufwiesen. Mit steigendem maternalen Alter nehmen weitere Risikofaktoren, wie Gestationsdiabetes mellitus, chronischer Bluthochdruck, invasive Eingriffe während der Schwangerschaft, assistierte Reproduktionsmedizin und das Vorkommen einer Plazenta praevia zudem linear zu (49). Können Frauen im höheren Lebensalter auf natürliche Weise keine Kinder bekommen, wird immer häufiger auf die assistierte Reproduktionsmedizin zurückgegriffen (50, 51). Durch die Reproduktionsmedizin steigt die Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften. Ca. 34 % der durch assistierte Reproduktionsmedizin im Jahr 2015 geborenen Kinder in den USA waren Zwillinge (52). Somit steigen auch die durch Mehrlingsschwangerschaften bedingten Komplikationen wie Frühgeburt und ein niedriges Geburtsgewicht < 2500 g (52, 53). In dieser Arbeit konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frühgeburt und dem maternalen Alter nachgewiesen werden.

Ein häufiger Wechsel der Sexualpartner führt zu einem erhöhten Risiko für genital übertragbare Infektionen (41). Hier lässt sich die Hypothese aufstellen, dass ältere Frauen bereits mehrere Sexualpartner gehabt haben können, was wiederum das Risiko für Infektionen im höheren Alter ansteigen lässt.

Seit 1975 hat sich der Anteil der adipösen Menschen weltweit nahezu verdreifacht. Nach Schätzungen der WHO konnten im Jahr 2016 mehr als 1,9 Milliarden übergewichtige Erwachsene gezählt werden (54), mit einem deutlichen Anstieg der Adipositas-Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter (55). 30 % der 18 bis 26-jährigen, 38 % der 30 bis 39-jährigen und 46,4 % der 40 bis 49-jährigen Frauen in Deutschland sind übergewichtig. Die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas nimmt mit steigendem Lebensalter stetig zu (56). Aus der Literatur geht hervor, dass Übergewicht und Fettleibigkeit weitere Risikofaktoren der Frühgeburt sind (57–59).

Zudem erhöhen Übergewicht und Fettleibigkeit in der Schwangerschaft sowohl die Rate pränataler als auch intrapartaler Komplikationen. Neonatale Komplikationen wie Hypoglykämien oder die Reanimationspflichtigkeit finden sich häufiger bei Neugeborenen übergewichtiger und fettleibiger Mütter (60). Das Risiko einer Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung ist zugleich erhöht (61). In ihrer Studie konnten Weichert et al. 2015 ebenfalls zeigen, dass ein maternaler BMI $< 19 \text{ kg/m}^2$ sowie ein maternaler BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ mit einem erhöhten Risiko für die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 37. SSW einhergehen (53).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frühgeburt und dem BMI ließ sich gleichermaßen in dem untersuchten Kollektiv nachweisen. In Anbetracht der weltweiten Zunahme an Übergewicht stellt der Einfluss des Übergewichtes auf eine vorzeitige Entbindung ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar.

Nicht nur das Körpergewicht sondern auch die Körpergröße der Mutter hat einen Einfluss auf die Frühgeburt. Eine Meta-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass kleinere Frauen ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zu entbinden, haben (62). Für große Frauen hingegen ist das Risiko einer Frühgeburt sowie eines niedrigen Geburtsgewichtes des Kindes geringer (62, 63).

Eine belastende mütterliche Anamnese in Bezug auf vorherige Frühgeburten, Abruptiones, Aborte oder auch Totgeburten (64) sowie ein junges Alter der Mutter und Nulliparität gelten als weitere Risikofaktoren (65). Kamphius et al. 2018 fanden heraus, dass das Risiko einer erneuten sPTB in der 3. Schwangerschaft am höchsten sei, wenn in der 2. Schwangerschaft bereits eine sPTB vorgelegen hat (66). Auch die familiäre Belastung mit Frühgeburt stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar (67).

Bezüglich anamnestischer Risikofaktoren zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang. Aufgrund zahlreicher Studien bezüglich dieser Risikofaktoren sollte es weiterhin das Ziel der Forschung sein, die Prävalenz der Frühgeburt durch frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren weiter zu senken.

Obwohl in dieser Arbeit zwischen dem Nikotinabusus und der Frühgeburt kein signifikanter Zusammenhang bestätigt werden konnte, stellt der Nikotinabusus einen weiteren Risikofaktor dar. Fraglich bleibt, ob die schwangeren Frauen wahrheitsgemäße Angaben zum Nikotinkonsum machten. Fries et al. 2003

äußerten ihren Zweifel an den Angaben werdender Mütter in Bezug auf den Nikotinkonsum (68). Schon Bolz et al. bestätigten 1995 die berechtigten Zweifel an den wahrheitsgemäßen Angaben der Schwangeren bezüglich des Nikotinkonsums. Sie untersuchten das Mekonium Neugeborener von rauchenden und nichtrauchenden Schwangeren und konnten dabei Nikotin im Mekonium der Neugeborenen von angeblichen Nichtraucherinnen nachweisen (69).

Bereits der Nikotinkonsum vor der Schwangerschaft wirkt sich durch eine Reduktion der Fertilität negativ aus (70). Rauchen in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für eine Früh- und Fehlgeburt, für eine intrauterine Wachstumsrestriktion, für ein niedriges Geburtsgewicht sowie für angeborene Herzfehler (71–78). Fantuzzi et al. konnten im Jahr 2007 belegen, dass vor allem die Nikotinexposition im 3. Trimenon mit einem erhöhten Risiko der Frühgeburt einhergeht (79).

5.2 Fetales Outcome

Insgesamt wurden in dem untersuchten Zeitraum 431 Kinder bei 374 Entbindungen geboren. Dabei kam es bei 55 Geburten (14,7 %) zu einer Zwillingsgeburt und einmal (0,3 %) zu einer Drillingsgeburt. Daraus resultiert eine Mehrlingsschwangerschaftsrate von 15 %. Damit liegt die Mehrlingsschwangerschaft in dem untersuchten Kollektiv deutlich häufiger vor, als in der Literatur mit ca. 2,5 % angegeben wird (12). In 50 Fällen (89,3 %) endete die Mehrlingsschwangerschaft in einer Frühgeburt. Auch hier zeigen sich höhere Prozentzahlen als aus vorherigen Studien, in denen die Frühgeburtenrate bei Mehrlingsschwangerschaften mit bis zu 68 % angegeben wird (14). In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frühgeburt und dem Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft bestätigt werden. Ob die Mehrlingsschwangerschaften eines spontanen Ursprungs sind oder durch die assistierte Reproduktionsmedizin entstanden sind, blieb bei Aufnahme der Daten unberücksichtigt.

Die Kinder mit einem besonders leichten Geburtsgewicht zeigten sich erwartungsgemäß unter den Frühgeborenen.

Der Apgar-Score, der zu Beginn der 50er Jahre von der amerikanischen Anästhesisten Virginia Apgar festgelegt wurde, beschreibt den klinischen Zustand des Neugeborenen direkt nach der Geburt für die erste, fünfte und zehnte

Lebensminute (80). Der 5-Minuten-Apgar-Wert gilt als bester Vorhersagewert in Bezug auf die Säuglingssterblichkeit (81). Eine Studie von Cnattingius et al. 2017 zeigte vor allem für den 5-Minuten-Apgar-Wert für Neugeborene ≤ 31 SSW eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die postnatale Mortalität als für Neugeborene > 31 SSW (82).

Für ca. 79 % der Kinder konnte ein 1-Minuten-Apgar-Wert zwischen 8 und 10, für ca. 90 % ein 5-Minuten-Apgar-Wert zwischen 8 und 10 und für ca. 96 % aller Kinder ein 10-Minuten-Apgar-Wert zwischen 8 und 10 registriert werden.

5.3 Erregerspektrum und Therapie

Zum Management der drohenden Frühgeburt zählen an der UFK ein Zervixabstrich, eine Spekulum-Einstellung der Zervix mit Bestimmung des Westin-Scores sowie die Durchführung einer Zervixsonographie. Des Weiteren erfolgt eine vaginale pH-Wert Bestimmung im mittleren Scheidendrittel (21). Bei der folgenden Vorstellung, der am häufigsten in den Erstabstrichen nachgewiesenen Erregern, liegt der Schwerpunkt auf der Darstellung des Frühgeburtenrisikos, der antibiotischen Therapie und der Resistenzlage.

5.3.1 *Ureaplasma urealyticum* und *Mykoplasma hominis*

Ureaplasma urealyticum und *Mykoplasma hominis*, die zu der Klasse der Mollicutes gezählt werden, besitzen keine typische prokaryote Zellwand und sind somit nicht nach Gram anfärbbar. Mit einer Zellgröße von 0,2 bis 0,3 μm gehören sie zu den kleinsten bekannten Organismen (83).

In dieser Arbeit zeigte sich *Ureaplasma urealyticum* mit 41,7 % im Erstabstrich und 30 % bis 50 % in den Kontrollabstrichen als der am häufigsten vorkommende Erreger. Damit stimmen diese Ergebnisse mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein (84–87). *Mykoplasma hominis* war in 4,5 % der Erstabstriche nachweisbar und deckt sich mit den 4 %, die Bayraktar et al. 2010 in ihrer Studie eruierten (88).

Eine Besiedlung mit *Ureaplasma urealyticum* in der Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor für spontane Aborte, eine Frühgeburt und ein geringes Geburtsgewicht

dar (86–89). Während der Geburt kann es zu einer Übertragung von *Ureaplasma urealyticum* auf das Neugeborene kommen, wodurch respiratorische Infektionen sowie die bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen begünstigt werden (90, 91). Eine Studie von Rittenschober-Böhm et al. 2018 zeigte für *Ureaplasma parvum*, jedoch nicht für *Ureaplasma urealyticum*, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer vaginalen Infektion im ersten Trimenon und der Frühgeburt (92). Eine koreanische Studie konnte 2009 belegen, dass der kulturelle Nachweis von genitalen Mykoplasmen nicht mit einem erhöhten Frühgeburtenrisiko einhergeht (44).

Routinemäßige Resistenztestungen werden aufgrund spezieller Anzuchtbedingungen nicht durchgeführt. Im Medizinischen Labor Rostock erfolgt die Identifizierung und Resistenztestung der Mykoplasmen nach Anforderung auf speziellen Mikrotiterplatten. Dabei wird MYCOPLASMA DUO zur Identifizierung und SIR-MYCOPLASMA zur Resistenztestung genutzt. Bei der Resistenztestung werden folgende Antibiotika geprüft:

- Doxycyclin
- Tetracycline
- Azithromycin
- Josamycin
- Erythromycin
- Clindamycin
- Pristinamycin
- Ofloxacin (22).

Es wurden zunehmende Resistenzen gegenüber Tetracyclinen und Fluorchinolonen beobachtet (93, 94). Da in der Schwangerschaft ohnehin Tetracycline, wie Doxycyclin, und Fluorchinolone nicht empfohlen werden (95, 96), erfolgt an der UFK bei Infektionen mit *Ureaplasma urealyticum* eine Therapie mit Roxithromycin 2 x 150 mg / 10 Tage. In aktuelleren Studien konnte kein erhöhtes Risiko für einen spontanen Abort, eine Fehl- oder Totgeburt oder größere Fehlbildungen bei Einnahme von Fluorchinolonen während des ersten Trimenons belegt werden (97–100). Dennoch sollten Fluorchinolone im ersten Trimenon vorerst Medikamente der 2. Wahl bleiben (101).

Eine Behandlung der *Ureaplasma urealyticum* Infektion mit dem Makrolid Erythromycin führte in mehreren Studien zu einer Eradikation sowie einer

Verlängerung der Schwangerschaft (102, 103); zudem konnte die Abortrate im 2. Trimenon reduziert werden (104). Cappocia et al. 2013 empfehlen die antibiotische Therapie mit Makroliden für *Ureaplasma urealyticum* und für *Mykoplasma hominis* aufgrund einer Makrolidresistenz die Therapie mit Clindamycin (105). Jedoch wurde auch für *Ureaplasma urealyticum* eine zunehmende Resistenzentwicklung gegen Erythromycin beschrieben (106).

5.3.2 *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis wurde das erste Mal 1954 von Gardner und Dukes beschrieben (107). Dieses fakultativ anaerobe, gramvariable, unbewegliche kokkoide bis langgestreckte Stäbchen (41) konnte in 23,8 % der Fälle im Erstabstrich und in ca. 12 % in den Kontrollabstrichen an der UFK nachgewiesen werden.

Gardnerellen lassen sich bei > 90 % der Patientinnen mit bakterieller Vaginose nachweisen (108–110). Bei bis zu 30 % aller Frauen ohne bakterielle Vaginose gelingt der Erregernachweis ebenso (40, 83, 111). In einer Studie von Machado et al. 2017 bestätigte sich, dass eine Besiedlung mit *Gardnerella vaginalis* nicht zu einer bakteriellen Vaginose führen muss (112).

Eine Infektion mit *Gardnerella vaginalis* in der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einher (37, 108). McDonald et al. belegten in ihren Studien ein zweifach erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Entbindung bei einer Besiedlung mit *Gardnerella vaginalis* (87, 113). Da die Therapie der bakteriellen Vaginose nicht immer gelingt, konnte die Frühgeburtenrate bisher nicht wesentlich minimiert werden (114, 115). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten McDonald et al. 1997. Durch eine Therapie mit Metronidazol 2 x 400 mg / 2 Tage p.o. in der 24. SSW und bei bestehender Infektion mit einer erneuten Therapie in der 29. SSW konnte die Frühgeburtenrate nicht signifikant reduziert werden (116). Eine Reduktion der Frühgeburtenrate konnte durch eine entsprechende Therapie mit Metronidazol bei denjenigen Frauen erreicht werden, die bereits eine Frühgeburt erlitten hatten (117). Eine rasche Rekolonisation mit Ausbildung eines Biofilms nach entsprechender Metronidazol-Therapie beobachteten 2008 Swidsinski et al. für *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* (118).

Therapeutisch ist Metronidazol mit einer Dosierung von 2 x 500 mg / 7 Tage, lokal oder oral appliziert, das Mittel der Wahl. Alternativ kann eine Behandlung mit Clindamycin als 2 %ige Vaginalcreme 2 x / 5 Tage oder eine orale Therapie mit Clindamycin 3 x 300 mg / 7 Tage durchgeführt werden (41). In einer Studie von Brandt et al. 2003 konnte gezeigt werden, dass die orale und die vaginale Metronidazol-Therapie die gleiche Heilungsrate von über 90 % aufweisen, wobei die vaginale Applikation mit einer signifikant überlegenen Compliance einhergeht (119).

An der UFK erfolgt die Therapie mit Metronidazol vaginal 1 x 100 mg / 6 Tage. Eine Resistenztestung wird an der UFK routinemäßig nicht durchgeführt.

Hamond et al. konnten 2017 zeigen, dass eine Neugeboreneninfektion mit *Gardnerella vaginalis* trotz intakter Membran vorlag. Es wird ein aufsteigender Mechanismus vorbei an einer intakten Fruchthöhle spekuliert (120). Kommt es perinatal zu einer Übertragung der Gardnerellen auf das Neugeborene, können lokale Infektionen der Konjunktiven sowie Hautinfektionen resultieren (41).

In den vorherigen Jahren konnte ein neuer grampositiver anaerober Erreger, der erstmalig 1999 von Rodriguez beschrieben wurde (121) und häufig zusammen mit *Gardnerella vaginalis* auftritt, als *Atopobium vaginae* identifiziert werden. Dieser Erreger nimmt eine wichtige Rolle in Bezug auf die bakterielle Vaginose ein (122–125). Zwischen hohen vaginalen Konzentrationen von *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis* besteht ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburt (126).

Atopobium vaginae weist eine Sensibilität für Clindamycin, Cephalosporine, Carbapeneme, Ampicillin/ Sulbactam und Linezolid auf. Gegenüber Metronidazol sind jedoch Resistenzen vorhanden (122, 127).

Die Identifizierung dieses Erregers ist aufgrund der Ähnlichkeit zu Laktobazillen und fehlender Testverfahren erschwert (40, 122). In dieser Arbeit wurde *Atopobium vaginae* nicht nachgewiesen. Die erschwerte Nachweisbarkeit und fehlende Testverfahren müssen hier als mögliche Gründe angeführt werden.

5.3.3 *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*

Die grampositiven Enterokokken sind ein fester Bestandteil der physiologischen Darmflora (128), weshalb die meisten Infektionen mit Enterokokken oftmals eines endogenen Ursprungs sind (129). Durch eine antibiotische Therapie kann es zu einer

Veränderung der physiologischen Darmflora kommen, wodurch *Enterococcus faecalis* eine pathologische Häufigkeit erreichen kann (130).

Enterococcus faecalis konnte in dieser Arbeit in 22,4 % und *Enterococcus faecium* in 0,7 % der Erstabstriche nachgewiesen werden. Im Vergleich zu der Arbeit von Hegewald, der ein Nachweis von *Enterococcus faecalis* in 11,5 % der Fälle im Erstabstrich gelang (47), ist ein Zuwachs zu vermerken. In einer griechischen Studie konnte *Enterococcus faecalis* ebenfalls zu 18,2 % bei schwangeren Frauen nachgewiesen werden (131) und deckt sich mit dem Ergebnis dieser Arbeit. Saghafi et al. 2018 gelang bei 11,7 % der Frauen mit einem PROM zwischen 27 und 37 SSW ein kultureller Nachweis mit Enterokokken (132).

Enterococcus faecalis nimmt eine nicht zu vernachlässigende Rolle bei entzündlichen intrauterinen Prozessen ein und erhöht somit das Risiko einer Frühgeburt. Frühgeborene von Müttern mit einem Nachweis von *Enterococcus faecalis* haben zudem ein erhöhtes Risiko an einer NEC zu erkranken (133).

Enterokokken weisen eine Resistenz gegenüber Penicillin und Aminoglykoside auf, da diese Substanzen die Zellwand nicht passieren können. Auch Cephalosporine sind aufgrund ihrer „Enterokokkenlücke“ unwirksam (41). Sowohl *E. faecalis* als auch *E. faecium* zeigen eine Resistenz gegenüber Clindamycin (134, 135). In Europa ist eine Zunahme der Prävalenz für vancomycinresistente Enterokokken (VRE) zu vermerken (136, 137).

In Kombination mit Amoxicillin wird die Applikation von Aminoglykosiden durch eine synergistische Wirkung empfohlen. Die β -Lactam-Antibiotika Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin und Imipenem zeigen bei einer schwachen Bakterizidie eine Wirksamkeit gegenüber Enterokokken (41). Bei *Enterococcus faecium* wurden zunehmende Resistenzen vor allem gegen Ampicillin beobachtet (138). Diese Ergebnisse stimmen mit der in dieser Arbeit untersuchten Resistenzlage überein (Tabelle 25).

An der UFK erfolgt die Behandlung einer vaginalen Enterokokken-Infektion mit 3 x 1 g Ampicillin i.v.. Dabei handelt es sich um die Standardtherapie, die an der UFK bei drohender Frühgeburt durchgeführt wird und bei Nachweis von Enterokokken häufig fortgeführt wird (21).

5.3.4 Candida albicans und Candida glabrata

Im untersuchten Zeitraum konnten bei 20,5 % und 1,7 % der Patientinnen im Erstabstrich *Candida albicans* und *Candida glabrata* nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ähneln denen von Mendling (39, 139) und von Hegewald an der UFK 2006/2007. Die von Hegewald gefundene Zunahme von *Candida glabrata* auf 14,3 % unter allen *Candida* Nachweisen (47) konnte in dieser Arbeit mit einem Anteil von 7,3 % nicht bestätigt werden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Kolonisation der Vagina schwangerer Frauen mit *Candida* spp., modifiziert nach Mendling (39, 139)

	Mendling 1995	Mendling 1995	Mendling 2010	Hegewald 2006/7(47)	Babic 2010(140)	eigene Ergebnisse
untersuchte Frauen	1292	192	227	159	203	424
Pilznachweis	29,9%	20,8%	31,3%	35,2%	46,8%	22,6%
<i>Candida albicans</i>	78,5%	77,5%	94,4%	83,9%	87,4%	90,6%
<i>Candida glabrata</i>	7,4%	7,5%	2,8%	14,3%	4,2%	7,3%
<i>Candida krusei</i>	2,7%	0,25%	0,6%		3,2%	
<i>Candida tropicalis</i>					2,1%	2,1%

Während der Schwangerschaft lässt sich eine Besiedlung mit *Candida albicans* deutlich häufiger nachweisen. Bis über 40 % aller unbehandelten Frauen sind bis zur Geburt betroffen (140). Die Symptome in der Schwangerschaft variieren von asymptomatisch, über Pruritus, Brennen und Rubor bis hin zu einem verstärkten, oft dünnflüssigen Fluor vaginalis (41).

Eine 2018 von Holzer et al. veröffentlichte Studie zeigte, dass der Zeitpunkt der *Candida albicans* Infektion während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Frühgeburt hat. Eine Kolonisation im 2. Trimenon geht mit einem signifikant höheren Risiko für eine Frühgeburt (18 %) einher, als eine Infektion zu Beginn der Schwangerschaft (10 %) (141), wobei eine asymptomatische vaginale *Candida albicans* Kolonisation zu Beginn der Schwangerschaft sowohl mit Frühgeburt als auch mit einem niedrigen Geburtsgewicht in Verbindung steht (142). Durch die antimykotische Therapie mit Clotrimazol konnte in einer Studie von Roberts et al. 2011 eine Reduktion der Frühgeburtenrate erreicht werden (143). Die topische Anwendung von Clotrimazol als 500 mg Vaginaltablette in Kombination mit 1 %iger Vaginalcreme oder mit 10 %iger Vaginalcreme in zusätzlicher Kombination mit 2 %iger Vaginalcreme weist die gleiche Effektivität, wie eine orale Therapie mit Fluconazol 150 mg, auf (144). Für Neugeborene, die sub partu Kontakt zu der mit

Candida besiedelten Vaginalflora der Mutter hatten, ist das Risiko vor allem in der 2. bis 4. Lebenswoche erhöht, an einem Mundsoor oder einer Windeldermatitis zu erkranken (145). Selten kann es durch *Candida* zu einer Chorionamnionitis kommen, die laut Einzelfallberichten aus der Literatur ausgelöst durch *Candida glabrata* einen letalen Ausgang für das ungeborene Kind hat (146). Da *Candida glabrata* zudem Resistenzen gegenüber Itraconazol, Fluconazol oder auch Amphotericin B aufweisen kann, ist eine antibiogrammgerechte Behandlung von hohem Stellenwert (147).

An der UFK erfolgt die Therapie mit Clotrimazol 200 mg / 3 Tage in Form von Vaginaltabletten. Bei schwer therapierbaren Vaginalmykosen kann die Therapie mit Fluconazol 1 x 400 mg p.o. erwogen werden (41). Obwohl in zahlreichen Studien ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch eine orale hohe Dosierung von 400 bis 800 mg Fluconazol täglich gezeigt werden konnte (148–150), wird die Einnahme von 150 mg Fluconazol p.o. täglich in der Schwangerschaft mit keinem erhöhten Fehlbildungsrisiko assoziiert. Jedoch konnte ein erhöhtes Risiko für die Fallot'sche Tetralogie sowie eine erhöhte Abortrate beobachtet werden (151).

5.3.5 *Bacteroides spec.*

Bacteroides spec., bei denen es sich um obligat anaerobe gramnegative Stäbchen handelt (152), konnten in 16,7 % der Erstabstriche nachgewiesen werden. Dabei lagen diese Erreger häufig in Mischinfektionen mit *Gardnerella vaginalis* oder *Enterococcus faecalis* vor. Auch Hegewald belegte das Auftreten in Mischinfektionen mit fakultativen Anaerobiern wie Gardnerellen (47).

Für *Bacteroides spec.* konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburt gezeigt werden. Bereits 1991 legten McDonald et al. dar, dass eine Besiedlung mit *Bacteroides* signifikant mit Frühgeburt und PROM assoziiert ist (113). Eine 2018 durchgeführte Studie bestätigte eine erhöhte Prävalenz vaginaler Anaerobier, einschließlich *Bacteroides spec.*, bei Frauen mit sPTB (153).

Bacteroides weisen aufgrund erworbener β -Lactamaseproduktion Resistenzen gegenüber β -Lactam-Antibiotika auf. Bereits 1968 wurde durch Pinkus et al. die Resistenz gegenüber verschiedener Penicillin-Derivate dokumentiert (154, 155). Gegenüber Aminoglykosiden (156), Chinolonen (41), Tetracyclinen, Clindamycin und Metronidazol wurden ebenfalls Resistenzen beobachtet (155). In einer aktuellen

Studie 2018 konnten zunehmende Resistenzen gegen Piperacillin/ Tazobactam bestätigt werden (157).

Zur Therapie eignen sich Carbapeneme, Clindamycin oder auch Metronidazol (41). Obwohl im ungarischen Fehlbildungsregister ein vermehrtes Auftreten von Syndaktylien bzw. Hexadaktylien nach einer vaginalen Behandlung mit Metronidazol im ersten Trimenon zu verzeichnen war (158), konnte in zahlreichen Studien kein teratogenes Risiko für Metronidazol bestätigt werden (159–161).

5.3.6 *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*

Die fakultativ anaeroben, gramnegativen Stäbchen *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* lassen sich der Gruppe der Enterobacteriaceae zuordnen (152). *Escherichia coli* konnte in 11,6 % der positiven Erstabstriche nachgewiesen werden. Deutlich seltener gelang mit 2,1 % im Erstabstrich der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae*.

In der Schwangerschaft führen *E. coli* sowie *Klebsiella pneumoniae* häufig zu Harnwegsinfektionen (162), die mit einer erhöhten maternalen sowie neonatalen Morbidität und Mortalität einhergehen (163).

Sowohl für *E. coli* (164) als auch für *Klebsiella* spp. besteht ein Zusammenhang zur Frühgeburt (113). Zudem stellt eine vaginale Kolonisation mit *E. coli* ein erhöhtes Risiko für ein geringes Geburtsgewicht < 1500 g dar (164). Kommt es perinatal zu einer Infektion mit *E. coli*, gilt die Neugeborenenensepsis, vor allem die Early-Onset-Sepsis (EOS) bei Frühgeborenen, aufgrund hoher Mortalität als gefürchtete Komplikation (165, 166).

Da zunehmend Resistenzen gegenüber Amoxicillin aufgrund β -Lactamaseproduktion beobachtet werden, empfiehlt sich die Therapie mittels Cephalosporinen, Cotrimoxazol oder auch mit Chinolonen. Jedoch wird die Therapie mit Cotrimoxazol und Chinolonen in der Schwangerschaft nicht empfohlen (41).

In einer aktuellen Studie von Dautt-Leyva et al. konnte eine 90 %ige Sensibilität von *E. coli* auf Piperacillin / Tazobactam, dem Cephalosporin Cefotetan, Amikacin, Nitrofurantoin und Carbapeneme gezeigt werden (162). Eine ähnliche Resistenzlage konnte in dieser Arbeit beobachtet werden (Tabelle 25).

5.3.7 Streptokokken der Serogruppe B

Streptococcus agalactiae, die auch als Streptokokken der Serogruppe B (GBS) bezeichnet werden, sind grampositive, bekapselte β -hämolysierende Kokken (83). Sie sind vor allem in der Neonatologie eine der häufigsten Ursachen für schwerwiegende Infektionen wie Neugeborenen-sepsis (Early-Onset-Sepsis und Late-Onset-Sepsis (LOS)), Meningitis und Pneumonie (167, 168). GBS sind in fast der Hälfte aller EOS beteiligt (165) und stellen somit eine hohe Morbidität und Mortalität der Neugeborenen dar. Die Übertragung der GBS auf das Neugeborene erfolgt in 50 bis 60 % nach einer vaginalen Geburt, in 40 % über andere kolonisierte Neugeborene und das Pflegepersonal (41).

In einer Meta-Analyse, die 21 Studien hinsichtlich der Prävalenz von GBS auswertete, konnten 24093 Frauen aus 13 verschiedenen europäischen Ländern erfasst werden. Die Prävalenz für die Kolonisation mit GBS variierte von 6,5 % in der Türkei bis 36 % in Dänemark (169). In Deutschland konnte eine Prävalenz von 16 % nachgewiesen werden, sowohl für schwangere Frauen als auch für nicht schwangere Frauen (170). Im untersuchten Zeitraum konnten GBS in 11,1 % der Erstabstriche an der UFK nachgewiesen werden. Im Vergleich zu weltweiten Studien ist diese Angabe etwas geringer, als zu erwarten gewesen wäre.

Eine weitere Meta-Analyse, in der 45 Studien eingeschlossen wurden, zeigte einen Zusammenhang zwischen der maternalen Kolonisation mit GBS und der Frühgeburt (171). Musilova et al. legten 2016 zudem dar, dass eine vaginale Kolonisation mit GBS an jedem 10. PROM beteiligt ist (172).

Nach Einführung eines Abstrich-basierten Screening Programms auf GBS mit ggf. antibiotischer Therapie in den USA konnte eine Reduktion der EOS um über 80 % vermerkt werden (173, 174).

In Deutschland wird ein Abstrich-basiertes Screening, dessen Ergebnis im Mutterpass notiert wird, auf eine vaginale oder rektale Kolonisation mit GBS zwischen 35 + 0 und 37 + 0 SSW empfohlen. Kommt es zu einem GBS-Nachweis, wird keine sofortige antibiotische Therapie eingeleitet; stattdessen erfolgt die antibiotische Therapie mit Penicillin G zum Zeitpunkt der Geburt. Alternativ kann auch eine Therapie mit Ampicillin i.v. erfolgen. Cefazolin i.v. oder andere Cephalosporine der 2. Generation eignen sich zur Therapie bei vorliegender Penicillinallergie. Besteht zudem eine Allergie gegen z. B. Cefazolin, wird mit

Clindamycin i.v. therapiert. Bei drohender Frühgeburt und noch unbekanntem GBS-Status wird ebenfalls die Antibiotikaprophylaxe durchgeführt (175).

Da zunehmende Resistenzen gegenüber Erythromycin und Clindamycin beobachtet werden (176–180), wird bei Penicillinallergie eine Resistenztestung im Labor entsprechend der EUCAST-Richtlinie empfohlen (175). In einer kanadischen Studie konnte in dem Zeitraum von 2003 bis 2013 ein Anstieg der resistenten GBS gegenüber Erythromycin von 23,6 % auf 43,9 % und gegenüber Clindamycin von 12,2 % auf 32,5 % registriert werden (181). An der UFK lag im untersuchten Zeitraum die Resistenzrate für Erythromycin und Clindamycin mit 11,5 % und 23,1 % deutlich niedriger. Weiterhin besteht eine hohe Resistenz (89 %) gegenüber Tetracyclinen (182, 183). In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv konnte eine 100 %ige Resistenz der GBS für Doxycyclin registriert werden. Auch andere in der Literatur beschriebene Resistenzen decken sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit (Tabelle 25). Resistente GBS-Stämme gegen Penicillin wurden bisher nicht beschrieben (177, 179).

Leitlinien aus Großbritannien empfehlen die Durchführung eines Risiko-basierten Vorgehens (184, 185). Demnach wird eine Antibiotikaprophylaxe nur bei vorliegenden Risikofaktoren (drohende Frühgeburt, PROM, maternale Infektionen, Z. n. Entbindung eines Kindes mit EOS durch GBS, bekannte GBS-Kolonisation während der Schwangerschaft durch z. B. Harnwegsinfektion, Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$) durchgeführt (185). Die Effektivität des Risiko-basierten Vorgehens bleibt fraglich. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass durch das Risiko-basierte Vorgehen in den Niederlanden kein Rückgang der GBS-Infektionen bei Neugeborenen zu verzeichnen ist (186).

An der UFK erfolgt die Therapie sub partu mit Ampicillin i.v. oder Penicillin G. Im Falle einer Penicillinallergie wird mit Cefotaxim, Clindamycin oder Erythromycin therapiert (21). Aufgrund der bereits genannten Resistenzen gegenüber Clindamycin und Erythromycin oder um einen möglichen Wandel der Resistenzlage zu erfassen, wird an der UFK in einigen Fällen eine Resistenztestung durchgeführt.

5.3.8 Chlamydia trachomatis

An der UFK gelang der Nachweis der obligat intrazellulären Chlamydien (187) in 5,9 %. Diese Zahlen ähneln sich mit einer umfangreichen Studie von O'Higgins et al., in der bei 2687 untersuchten Frauen eine Prävalenz für Chlamydia trachomatis von 5,6 % belegt werden konnte (188).

In den Mutterschaftsrichtlinien ist ein Chlamydien Screening für alle schwangeren Frauen durch eine Urinprobe mittels eines Nukleinsäure-amplifizierenden Tests fest verankert (189).

Eine Infektion mit Chlamydia trachomatis ist mit einem erhöhten Risiko für extrauterine Schwangerschaften (190–192), spontane Aborte (193–195), Frühgeburt (196, 197) und eine perinatale Morbidität und Mortalität (198) assoziiert. Schwangere Frauen, die mit Chlamydia trachomatis infiziert sind, haben eine um 2,28 höhere Wahrscheinlichkeit eine Frühgeburt zu erleiden (199). Eine 2018 veröffentlichte australische Studie zeigte, dass bei entsprechender Behandlung vor oder während der Schwangerschaft, kein erhöhtes Risiko für eine Totgeburt, eine Frühgeburt oder ein Kind mit einem niedrigen Geburtsgewicht besteht (200). Silveira et al. konnten in einer großen amerikanischen Studie, in der 2127 schwangere Frauen eingeschlossen wurden, keinen Zusammenhang zwischen einer Chlamydieninfektion und der Frühgeburt herausfinden (201).

Trotz kontroverser Studien bezüglich einer Assoziation zur Frühgeburt, stellt die Chlamydieninfektion während der Schwangerschaft ein Risiko für Mutter und Kind dar.

Das perinatale Infektionsrisiko beträgt bei unbehandelten Müttern bis zu 75 % (202–204). In der Hälfte aller Fälle kommt es beim Neugeborenen zu einer Bindehautentzündung und in 5 % bis 30 % zu einer neonatalen Pneumonie (203, 205). Chlamydia trachomatis ist in 39,5 % aller Bindehautentzündungen der Neugeborenen beteiligt (206).

Die aktuelle AWMF-Leitlinie (059/005) empfiehlt als First-Line Therapie eine Einmaltherapie mit Azithromycin 1 x 1-1,5 g. Alternativ kann die Therapie auch mit Erythromycin 4 x 500 mg / 7 Tage oder aufgrund besserer Verträglichkeit in halber Dosierung mit 2 x 500 mg / 14 Tage erfolgen. Deutlich nebenwirkungsärmer bei gleicher Effektivität ist die Therapie mit Amoxicillin 3 x 500 mg / 7 Tage (207).

Die Kreißsaal-Leitlinie der UFK empfiehlt die Therapie einer Chlamydieninfektion mit Makrolidantibiotika oder alternativ mit Amoxicillin 3 x 500 mg / 7 Tage. Unter den Makrolidantibiotika haben sich folgende Dosierungen bewährt:

- Roxithromycin 2 x 250 mg / 10 Tage
- Azithromycin 1 x 1 g (Einzeldosis)
- Clarithromycin 2 x 250 mg / 10 Tage
- Erythromycin 4 x 500 mg / 10 bis 14 Tage (21).

5.3.9 *Staphylococcus aureus*

Die fakultativ anaeroben, Koagulase-positiven Haufenkokken (208) zeigten sich in 2,4 % der Erstabstriche. In einer griechischen Studie von Tansarli et al. konnte *Staph. aureus* in 3 % der schwangeren Frauen nachgewiesen werden (131) und deckt sich somit mit diesem Ergebnis.

Eine maternale Kolonisation mit *Staph. aureus* stellt ein Risiko für eine Infektion des Neugeborenen dar (209). Besonders gefürchtet sind Toxin-vermittelte Infektionen, wie das „scaled skin syndrome“, bei dem es zu einer Blasenbildung mit Ablösung der obersten Hautschicht kommt. Bei reichlich vaginaler Kolonisation kann es durch verschiedene Virulenzfaktoren der Bakterien zu einer entzündlichen Reaktion kommen, sodass eine vorzeitigen Entbindung resultieren kann (41).

Die Therapie erfolgt mit β -laktamasestabilem Penicillin wie Oxacillin oder Flucloxacillin, sowie mit Cephalosporinen oder mit einem Makrolid. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) sind β -Laktamantibiotika unwirksam, sodass auf Reserveantibiotika wie Vancomycin, Teicoplanin oder Linezolid zurückgegriffen werden muss (41). In dem untersuchten Kollektiv zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die meisten getesteten Antibiotika. Lediglich für Penicillin (100 %), Piperacillin und Amoxicillin (80 %) lagen hohe Resistenzen vor (Tabelle 25).

An der UFK erfolgt die Therapie mit Ampicillin, Amoxicillin oder bei Penicillin-Allergie mit Roxithromycin. Die Erstellung eines Resistogramms mit anschließender antibiogrammgerechter Therapie nimmt eine wichtige Rolle bei der Behandlung ein.

5.4 Effektivität der Therapie

Die Ergebnisse der Kontrollabstriche wurden aufgeteilt in eine erneut positive Kontrolle und in das Auftreten einer Neuinfektion, immer in Bezug auf den vorherigen Abstrich.

5.4.1 Auswertung der Kontrollabstriche

Als die häufigsten Erreger in allen Kontrollabstrichen konnten *Ureaplasma urealyticum*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Bacteroides spec.* und *Gardnerella vaginalis* registriert werden. Auffällig sind hier die hohen Raten an positiven Kontrollen für *Ureaplasma urealyticum* (77 % im 1. KA, 50 % im 2. KA, 75 % im 3. KA) sowie für *Gardnerella vaginalis* (64 % im 1. KA, 60 % im 2. KA), was die Effektivität der antibiotischen Therapie anzweifeln lässt.

Der erneute Nachweis von *Gardnerella vaginalis* in 24,1 % (7 von 29 Fällen) im 1. Kontrollabstrich, steht im Widerspruch mit den Ergebnissen von Friese et al., die angeben, dass die Therapie mit Metronidazol in über 90 % der Fälle erfolgreich ist (41). Swidsinski et al. konnten zeigen, dass nach einer Therapie mit Metronidazol nur eine vorübergehende Supprimierung des durch *Gardnerella vaginalis* gebildeten Biofilmes gelang (118). Durch eine Therapie mit 400 mg / 5 Tage Moxifloxacin konnte ebenfalls keine langfristige Eradikation erzielt werden (210).

Folgende Beispiele sollen die erschwerte Therapie einer *Gardnerella vaginalis* Infektion veranschaulichen:

Im Erstabstrich ließen sich bei einer Patientin *Ureaplasma urealyticum* und *Gardnerella vaginalis* nachweisen. Therapiert wurde mit Roxithromycin und Metronidazol. Im Kontrollabstrich gelang der erneute Nachweis beider Erreger. Die Therapie wurde insgesamt über drei Wochen fortgeführt. Im zweiten Kontrollabstrich konnten *Ureaplasma urealyticum* und *Gardnerella vaginalis* nicht mehr nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine Neuinfektion mit *Enterococcus faecalis*.

In einem anderen Fall trat *Gardnerella vaginalis* in einer Mischinfektion auf und konnte trotz adäquater Therapie mit Metronidazol in drei Kontrollabstrichen nachgewiesen werden. Ein vierter Kontrollabstrich mit dem Nachweis einer erfolgreichen Eradikation lag nicht vor.

Für die häufigsten Erreger ist in Tabelle 18 die Effektivität der Therapie dargestellt. Die Häufigkeit im Erstabstrich bezieht sich dabei auf alle Patientinnen, bei denen stationär der erste Kontrollabstrich (n = 129) durchgeführt wurde. Diese Eingrenzung ist nötig, da in nur 129 Fällen ein erster Kontrollabstrich stationär erfolgte. Der größte Teil erfolgte im ambulanten Setting.

Tabelle 18: Effektivität der Therapie

Erreger	Häufigkeit im 1. KA	Häufigkeit im Erstabstrich	positive Kontrolle	versagte Therapie
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	1	100,00%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	44	58	34	58,62%
<i>Candida glabrata</i>	3	2	1	50,00%
<i>E. coli</i>	24	11	5	45,45%
<i>Enterococcus faecalis</i>	29	31	12	38,71%
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	6	2	33,33%
<i>Candida albicans</i>	9	19	5	26,32%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	29	7	24,14%
<i>Bacteroides spec.</i>	7	21	4	19,05%
Streptokokken B	3	10	1	10,00%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	0	0,00%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	0	0,00%

Neuinfektion wurden besonders häufig durch *E. coli* (79 % im 1. KA, 60 % im 2. KA, 80 % im 3. KA), *Bacteroides spec.* (43 % im 1. KA, 78 % im 2. KA), *Enterococcus faecalis* (59 % im 1. KA, 56 % im 2. KA) und *Candida albicans* (44 % im 1. KA) verursacht. Hegewald gelang in ihrer Promotionsarbeit der Nachweis einer ähnlichen Erregerverteilung bei Neuinfektionen (47).

Sowohl *E. coli*, *Bacteroides spec.* als auch *Enterococcus faecalis* finden sich in der physiologischen Darmflora. Durch eine antibiotische Therapie wird die Vaginalflora gestört, sodass endogene Infektionen begünstigt werden. Folgende Beispiele sollen dies veranschaulichen:

Im Erstabstrich wurde *Ureaplasma urealyticum* nachgewiesen. Es erfolgte die Therapie mit Roxithromycin. Im 14 Tage später abgenommenen Kontrollabstrich zeigte sich eine Neuinfektion mit *Enterococcus faecalis* und *Bacteroides spec.* sowie eine erneut positive Kontrolle für *Ureaplasma urealyticum*. Im zweiten Kontrollabstrich ließ sich weiterhin *Enterococcus faecalis* nachweisen, bis durch eine Therapie mit Ampicillin / Sulbactam nach weiteren 14 Tagen eine physiologische Standortflora nachgewiesen werden konnte.

Bei einer anderen Patientin gelang primär der Nachweis von *Enterococcus faecalis*. Die Therapie erfolgte mit Amoxicillin. Nach 10 Tagen konnte weiterhin *Enterococcus faecalis* im Kontrollabstrich nachgewiesen werden; diesmal als Mischinfektion in Kombination mit *Gardnerella vaginalis*. Die Therapie mit Amoxicillin p.o. wurde um Metronidazol vaginal ergänzt. 14 Tage später konnte in der zweiten Kontrolle die physiologische Vaginalflora nachgewiesen werden.

5.4.2 Antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapie in der Schwangerschaft sollte immer nach klarer Indikationsstellung durchgeführt werden. Als Medikamente der 1. Wahl gelten beispielsweise Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, wie Erythromycin oder auch Azithromycin, Amphotericin B, Nystatin vaginal oder auch Clindamycin.

Da sich in Tierversuchen Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen zeigten, dürfen zahlreiche Antibiotika nur nach strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft verordnet werden. Unter anderem zählen dazu Azole, Caspofungin, Clarithromycin, Chinolone, Cotrimoxazol, Chloramphenicol, Isoniazid, Imipenem, Linezolid, Pyrazinamid, Rifampin, Posaconazol, Telithromycin oder auch Vancomycin (211).

Absolut kontraindiziert sind Aminoglykoside, Tetrazykline, Tigecyclin und Voriconazol (211). Bei drohender Frühgeburt sowie vor der Entbindung sind zudem Sulfonamide und Cotrimoxazol aufgrund der Hyperbilirubinämie mit der Gefahr des Kernikterus beim Neugeborenen zu vermeiden (212).

Weitere Informationen bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit finden sich online auf der Seite Embryotox herausgegeben von der Charité in Berlin und gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit (213).

In der ORACLE I-Studie wurde der Einfluss einer antibiotischen Therapie mit 250 mg Erythromycin bzw. 325 mg Co-Amoxiclav (250 mg Amoxicillin plus 125 mg Clavulansäure) bei vorzeitigem Blasensprung untersucht. Hier konnte ein positiver Effekt der Behandlung mit Erythromycin auf das Neugeborene nachgewiesen werden. Es wurden eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, eine geringere neonatale Surfactant-Bedürftigkeit, eine verminderte Sauerstoffabhängigkeit im Alter

von 28 Tagen und ein geringeres Auftreten zerebraler Auffälligkeiten im Ultraschall vor der Entlassung durch die Erythromycintherapie beobachtet. Die Therapie mit Co-Amoxiclav und die Kombinationstherapie mit Co-Amoxiclav plus Erythromycin führte aufgrund einer höheren Rate neonataler nekrotisierender Enterokolitiden insgesamt nicht zu einer Verbesserung des primären Outcome der Neugeborenen und wird daher nicht routinemäßig empfohlen (214). Der positive Effekt der Erythromycintherapie konnte in der folgenden Langzeitstudie, bei der die Kinder nach Vollendung des 7. Lebensjahres mittels eines Fragebogens durch die Eltern hinsichtlich funktioneller Beeinträchtigungen analysiert wurden, nicht bestätigt werden (215).

Bei schwangeren Frauen ohne vorzeitigen Blasensprung und ohne klinische Anzeichen einer Infektion konnte in der ORACLE II-Studie kein positiver Effekt einer prophylaktischen Antibiotikatherapie bestätigt werden (216). Die Langzeitstudie der ORACLE II-Studie zeigt sogar einen negativen Effekt der antibiotischen Therapie in Bezug auf das kindliche Outcome. Demnach wiesen die Kinder, deren Mütter im Rahmen des Auftretens von vorzeitigen Wehen prophylaktisch mit Erythromycin therapiert wurden, signifikant häufiger funktionelle Beeinträchtigungen, höhere Raten an Darmproblemen sowie an Zerebralpareesen auf (217).

Die Ergebnisse der ORACLE-Studien verdeutlichen noch einmal, dass der Einsatz von Antibiotika in der Schwangerschaft immer in einem strengen Risiko-Nutzen-Verhältnis betrachtet werden sollte. Hinzu kommt die Gefahr einer Veränderung der Resistenzlage (176).

5.4.3 Antibiotikaresistenzen

Der Begriff „Resistenz“ wird nach Gattermann als „die klinische Unwirksamkeit der Antibiotikatherapie“ definiert. Jedoch ist das Erkennen einer vorliegenden Resistenz bei dieser Definition immer auf ein Therapieversagen angewiesen. Besser eignet sich daher die Bestimmung der Empfindlichkeit des jeweiligen Erregers in vitro mit entsprechenden Rückschlüssen auf die In-Vivo-Empfindlichkeit, welche abhängig von der Wirkstoffkonzentration am Infektionsort ist (218).

In Kapitel 4.8 Antibiotische Therapie wurden die routinemäßig geprüften Antibiotika für die Resistenztestung des Medizinischen Labors Rostocks genannt. Eine

Betrachtung der aktuellen Resistenzlage ist bereits im Kapitel 5.3 Erregerspektrum und Therapie erfolgt.

Einen vergleichenden Überblick über die vorliegende Resistenzlage bei vaginalem Erregernachweis an der UFK zeigt Tabelle 19 modifiziert nach Hegewald (47).

Tabelle 19: Vergleich der Resistenzlage an der UFK

% resistenter Erreger	E. coli 2005/6	E. coli 2014/15	E. faecalis 2006/7	E. faecalis 2014/15	GBS 2006/7	GBS 2014/15
	n = 18	n = 39	n = 39	n = 109	n = 43	n = 26
Penicillin			41,0%		0,0%	0,0%
Oxacillin					0,0%	0,0%
Amoxicillin	39,0%	87,2%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%
Clindamycin		2,6%	100,0%	89,9%	14,0%	23,1%
Ampicillin/Sulbactam	39,0%	15,4%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%
Mezlocillin	23,0%	25,6%	3,0%	1,8%	0,0%	0,0%
Piperacillin	28,0%	84,6%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%
Piperacillin/Tazobactam	28% intermediär	2,6%	0,0%	2,8%	0,0%	0,0%
Cefotaxim	0,0%	2,6%			0,0%	0,0%
Cefpodoxim	0,0%	2,6%			0,0%	0,0%
Ceftazidim	0,0%	2,6%			0,0%	0,0%
Ciprofloxacin	0,0%	12,8%	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%
Moxifloxacin	0,0%	12,8%	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%
Doxycyclin	39,0%	23,1%	80,0%	82,6%	70,0%	100,0%
Erythromycin			28,0%	3,7%	12,5%	11,5%
Roxithromycin		2,6%		29,4%		7,7%
Cotrimoxazol	22,0%	43,6%	97,0%	99,1%	98,0%	53,8%
Gentamicin	6% intermediär	7,7%	8,0%	11,0%	100,0%	38,5%
Amikacin	0,0%	2,6%	100,0%	90,8%	100,0%	38,5%
Tobramycin	6,0%	2,6%	100,0%	90,8%	100,0%	38,5%
Rifampicin	78,0%		28,0%	3,7%	0,0%	0,0%

Die Resistenzlage hat sich an der UFK nicht wesentlich verändert. Auffällig zeigen sich die zunehmenden Resistenzen für E. coli vor allem für Amoxicillin, Piperacillin und Cotrimoxazol. Für GBS konnten im Vergleich zu der Arbeit von Hegewald abnehmende Resistenzen gegenüber Cotrimoxazol beobachtet werden. Auch die hohen Resistenzen gegenüber Gentamicin, Amikacin und Tobramycin konnten nicht bestätigt werden. Ein Anstieg der Cindamycin-Resistenz von 14,0 % auf 23,1 % für GBS konnte erfasst werden.

6 Stärken und Schwächen der eigenen Arbeit

Die Kenntnisse über die vorliegenden Erregerspektren, die nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Ätiologie der Frühgeburt darstellen, sind von besonderer klinischer Relevanz. Durch das Wissen über die häufigsten Erreger sowie derer Resistenzen, kann bei drohender Frühgeburt eine gezielte Therapie erfolgen.

Die Beurteilung der Effektivität der antibiotischen Therapie ist in dieser retrospektiven Arbeit eingeschränkt. Viele Kontrollabstriche erfolgten ambulant, sodass das Kollektiv minimiert wurde. Ein größeres Kontrollkollektiv kann die Aussagekraft der vorliegenden Erregerspektren und der Effektivität der antibiotischen Therapie maximieren.

7 Ausblick

In dieser Arbeit konnten viele verschiedene Erreger nachgewiesen werden, die in einem signifikanten Zusammenhang zur Frühgeburt stehen. Über 1/3 aller Frühgeburten im untersuchten Zeitraum standen in einer Assoziation zu einer vaginalen Infektion der Mutter. Sowohl die Früherkennung als auch die Prävention vaginaler Infektionen sollten einen festen Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorge darstellen. Von Interesse ist es in folgenden Studien die subjektiven Beschwerden der Patientinnen, wie z. B. vermehrten vaginalen Fluor oder Pruritus, zu analysieren, um die Früherkennung der vaginalen Infektion zu verbessern.

Die Durchführung einer prospektiven Studie kann die Aussagekraft der in dieser Arbeit eruierten Daten positiv ergänzen.

Für die Betrachtung der Resistenzlage empfehlen sich mikrobiologische Studien, um einen möglichen Wandel der Resistenzen in Hinblick auf die drohende Frühgeburt bei vaginaler Infektion der Mutter frühzeitig zu erfassen.

8 Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnten 424 Patientinnen, die 2014 / 2015 an der UFK Rostock stationär wegen drohender Frühgeburt behandelt wurden und einen positiven zervikovaginalen Abstrich aufwiesen, zur Auswertung herangezogen werden. Es erfolgte die Darstellung des vorliegenden Erregerspektrums der Abstriche und eine Analyse der Resistenzlage. Des Weiteren erfolgte eine Überprüfung möglicher Risikofaktoren auf die Frühgeburt.

Frühgeburt Die Frühgeburtenrate betrug im untersuchten Zeitraum an dem Perinatalzentrum Level 1 der UFK 9,03 % (n = 569) bei einer Gesamtgeburtenanzahl von 6301. 37,6 % der Frühgeburten an der UFK standen in enger Assoziation zu einer vaginalen Infektion der Mutter. Eine Vermeidung der Frühgeburt ist nach wie vor kaum möglich. Daher sollte die frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren, die gezielte Behandlung und die Verhinderung von vaginalen Infektionen in der Schwangerschaft ein fester Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorge darstellen. Eine prophylaktische Antibiotikagabe bei drohender Frühgeburt ohne PROM oder Anzeichen einer Infektion kann aufgrund des schlechten Outcome des Neugeborenen, wie in der ORACLE II-Studie eindrücklich gezeigt werden konnte (216), sowie der Gefahr einer Veränderung der Resistenzlage nicht empfohlen werden.

Risikofaktoren In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das maternale Alter, der präkonzeptionelle BMI, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft wie auch der Nachweis von *Bacteroides spec.* im zervikovaginalen Abstrich in einem signifikanten Zusammenhang zur Frühgeburt stehen.

Erregerspektrum Am häufigsten gelang der Erregernachweis von *Ureaplasma urealyticum* (41,7 %), *Gardnerella vaginalis* (23,8 %) und *Enterococcus faecalis* (22,4 %). *Candida albicans* konnte in 20,5 % und GBS in 11,1 % der Abstriche nachgewiesen werden. Bei den Mischinfektionen fanden sich die Kombination von *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* mit 15,3 % aller Zweifachinfektionen und die Kombinationen von *Bacteroides spec./ Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* mit 12,3 % aller Dreifachinfektionen am häufigsten. Nach wie vor sind diese Erreger mit Frühgeburt assoziiert und nehmen eine große Rolle in der Prävention der Frühgeburt ein.

Resistenzlage Sowohl das Erregerspektrum als auch die Resistenzlage haben sich im Vergleich zu anderen Studien kaum gewandelt. Die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie ist in den meisten Fällen gegeben, wenn gleich einige Erreger wie z. B. *Gardnerella vaginalis* durch Ausbildung eines Biofilms eine rasche Rekolonisation aufweisen. Auffällig zeigten sich eine hohe Resistenz bei *E. coli* gegenüber Amoxicillin sowie eine 100 %ige Resistenz der GBS gegenüber Doxycyclin. Für *Enterococcus faecalis* konnten hohe Resistenzen vor allem gegenüber Cotrimoxazol, Amikacin, Tobramycin, und Clindamycin festgestellt werden. *Staph. aureus* wies lediglich für Penicillin eine 100 %ige Resistenz auf.

Effektivität der Therapie Da bei PROM oder auch nachgewiesener Infektion durch die antibiotische Therapie eine Verlängerung der Schwangerschaft und ein positives Outcome des Neugeborenen erzielt werden kann (214), ist es umso wichtiger bei vaginaler Infektion eine effektive Therapie durchzuführen.

Ausblick Die Durchführung einer prospektiven Studie kann die Aussagekraft der eruierten Daten positiv ergänzen. Für die Betrachtung der Resistenzlage empfehlen sich weitere mikrobiologische Studien, um einen möglichen Wandel der Resistenzen in Hinblick auf die drohende Frühgeburt bei vaginaler Infektion der Mutter frühzeitig zu erfassen.

9 Wissenschaftliche Thesen

1. Die Anzahl der Frühgeburten an der UFK ist in den Jahren 2014 (9,38 %) und 2015 (8,69 %) nicht angestiegen.
2. 37,6 % aller Frühgeburten an der UFK waren im untersuchten Zeitraum mit einer vaginalen Infektion der Mutter assoziiert.
3. Das maternale Alter, der präkonzeptionelle BMI und das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft stehen in einem signifikanten Zusammenhang zur Frühgeburt.
4. Am häufigsten gelang der Erregernachweis von *Ureaplasma urealyticum* (41,7 %), *Gardnerella vaginalis* (23,8 %) und *Enterococcus faecalis* (22,4 %). *Candida albicans* konnte in 20,5 % und GBS in 11,1 % der Erstabstriche nachgewiesen werden.
5. Bei den Zweifachinfektionen dominierte die Kombination von *Gardnerella vaginalis* und *Ureaplasma urealyticum* mit 15,3 %. Die Kombinationen aus *Bacteroides spec.*, *Candida albicans* und *Gardnerella vaginalis* sowie *Bacteroides spec.*, *Candida albicans* und *Ureaplasma urealyticum* zeigten sich mit 12,3 % aller Dreifachinfektionen am häufigsten.
6. Resistente Erreger zeigten sich auffällig häufig bei Mischinfektionen.
7. Für den Erreger *Bacteroides spec.* konnte ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburt nachgewiesen werden.
8. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind nach aktueller Studienlage mit Frühgeburt assoziiert.
9. Die Resistenzlage hat sich im Vergleich zu früheren Studien nicht wesentlich gewandelt.
10. Die frühzeitige Erkennung einer vaginalen Infektion in der Schwangerschaft mit einer effektiven Therapie könnte einen Beitrag zur Reduktion der Frühgeburt leisten.

10 Literaturverzeichnis

1. Kramer MS. The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality. *JAMA* 2000; 284(7):843. doi: 10.1001/jama.284.7.843.
2. Rush RW, Keirse MJ, Howat P, Baum JD, Anderson AB, Turnbull AC. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976; 2(6042):965–8.
3. WHO: Preterm birth [Stand: 17.01.2019]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 2016; 388(10063):3027–35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
5. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3):247–53.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; 379(9832):2162–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
7. Toth B. Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
8. AQUA-Institut. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014.
9. Liliane Frey. Frühgeburtenrate Statistisches Bundesamt 1992-2014 [E-Mail]; 2018 27.04.2018.
10. Schneider H, Naiem A, Malek A, Hänggi W. Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(1):12–9. doi: 10.1055/s-2007-1023544.
11. Wolff F. Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 1997; 30(9):726–36. doi: 10.1007/PL00003076.

12. Schaaf CP, Zschocke J, Hrsg. Basiswissen Humangenetik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. (Springer-Lehrbuch).
13. Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(13):227. doi: 10.3238/arztebl.2013.0227.
14. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006; 113(5):528–35. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00923.x.
15. Stojnic J, Radunovic N, Jeremic K, Kotlica BK, Mitrovic M, Tulic I. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. Clin Exp Obstet Gynecol 2013; 40(2):277–83.
16. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342(20):1500–7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007.
17. Friese K. The role of infection in preterm labour. BJOG 2003; 110 Suppl 20:52–4.
18. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22(2):124–8. doi: 10.1080/14767050802488246.
19. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. Mod Pathol 2010; 23(7):1000–11. doi: 10.1038/modpathol.2010.73.
20. M Bolz, M Stroth, B Gerber. Off-Label-Tokolyse - quo vadis? Frauenarzt 2014; (4):338–42.
21. Klinikinterne Leitlinie Kreißsaal 09/2012 UFK Rostock/Südstadt.
22. Medizinisches Labor Rostock, Infobroschüre SIR MYCOPLASMA und MYCOPLASMA DUO. Medizinisches Labor Rostock; 2019 18.01.2019.
23. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(2):113–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.865.

24. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; 371(9606):75–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
25. Amylidi-Mohr S, Mueller M. Frühgeburtsscreening: Was ist wirklich sinnvoll? *Praxis (Bern 1994)* 2019; 108(1):53–7. doi: 10.1024/1661-8157/a003137.
26. Di Fabrizio L, Giardina I, Cetin I, Di Tommaso M, Ciavattini A, Locci M et al. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test. *Minerva Ginecol* 2018; 70(5):635–40. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04243-0.
27. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, Diego M de, Rando D et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(5):644–9. doi: 10.1002/uog.18892.
28. Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/025, February 2019) [Stand: 30.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-02_1.pdf.
29. AWMF-Leitlinie. 015-029 S1 Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung 06-2006 06-2011 [Stand: 16.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf.
30. Hoyme UB, Grosch A, Roemer VW, Saling E. Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor: Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion. *Der Gynäkologe* 2000; 33(5).
31. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1737–42. doi: 10.1056/NEJM199512283332604.
32. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):139–47.

33. Kainer F, Abou-Dakn M, Bahlmann F, Bald R, Berger R, Buchholz T, Hrsg. Facharzt Geburtsmedizin. 3. Auflage. München: Elsevier; 2016.
34. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27(2):251–6.
35. Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC, Hoyme UB, Holmes KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86:213–22.
36. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res* 2018. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.
37. Fischbach F, Kolben M, Thurmayr R, Hafter R, Sedlacek E, Zieglmeier M et al. Genitale Infektionen und Schwangerschaftsverlauf: Eine prospektive Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48(7):469–78. doi: 10.1055/s-2008-1026522.
38. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71(1):89–95.
39. Mendling W. Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. 2. erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-30096-0>.
40. Mylonas I, Mendling W. Bakterielle Vaginose. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, Hrsg. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. S. 271–83.
41. Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2003. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-55586-2>.
42. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29(2):297–301.

43. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, van Simaey L, Ganck C de et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol* 2005; 5:61. doi: 10.1186/1471-2180-5-61.
44. Lee SE, Romero R, Kim E-C, Yoon BH. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(3):212–7. doi: 10.1080/14767050802616994.
45. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. *The American Journal of Medicine* 1983; 74(1):14–22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
46. Gutman RE, Peipert JF, Weitzen S, Blume J. Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3):551–6. doi: 10.1097/01.AOG.0000145752.97999.67.
47. Hegewald E. Drohende Frühgeburt an der Universitätsfrauenklinik Rostock Dissertation: Erregerspektrum, Resistenz und Effektivität der prophylaktischen Antibiotikatherapie 2010 [Stand: 14.01.2019]. Verfügbar unter: http://rosdok.uni-rostock.de/file/rosdok_disshab_0000000550/rosdok_derivate_0000004472/Disse rtation_Hegewald_2010.pdf.
48. Schure V, Voigt M, Schild RL, Hesse V, Carstensen M, Schneider KTM et al. Perinatal Risks in "Late Motherhood" Defined Based On Parity and Preterm Birth Rate - an Analysis of the German Perinatal Survey (20th Communication). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012; 72(1):49–55. doi: 10.1055/s-0031-1280407.
49. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE* 2018; 13(1):e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002.
50. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Seminars in Perinatology* 2002; 26(4):239–49. doi: 10.1053/sper.2002.34775.
51. Ferraretti AP, Goossens V, Mouzon J de, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from

- European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012; 27(9):2571–84. doi: 10.1093/humrep/des255.
52. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67(3):1–28. doi: 10.15585/mmwr.ss6703a1.
53. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(8):819–26. doi: 10.1055/s-0035-1557817.
54. WHO. Obesity and Overweight Fact Sheet. World Health Organisation, 2018. Obesity and Overweight Fact Sheet. World Health Organisation; 2018 [Stand: 15.01.2019]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
55. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014; 384(9945):766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
56. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):786–94. doi: 10.1007/s00103-012-1656-3.
57. Eick SM, Welton M, Cordero JF. Relationship Between Prepregnancy Overweight, Obesity, and Preterm Birth in Puerto Rico. *Matern Child Health J* 2019. doi: 10.1007/s10995-018-02719-8.
58. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy A-K, Persson M, Wikström A-K et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309(22):2362–70. doi: 10.1001/jama.2013.6295.
59. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:c3428. doi: 10.1136/bmj.c3428.

60. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(3):242–7. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.06.021.
61. van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(5):e548-59. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00850.x.
62. Han Z, Lutsiv O, Mulla S, McDonald SD. Maternal Height and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2012; 34(8):721–46. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35337-3.
63. Derraik JGB, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. *PLoS ONE* 2016; 11(4):e0154304. doi: 10.1371/journal.pone.0154304.
64. Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2003; (5):391–402.
65. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 1996; 7(4):369–76.
66. Kamphuis EI, Ravelli ACJ, Koullali B, Kazemier B, Groot CJM de, Mol BWJ. Spontaneous and iatrogenic preterm birth rates among unselected women in three consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 228:92–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.018.
67. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med* 2008; 40(3):167–95. doi: 10.1080/07853890701806181.
68. Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner W, Schäfer A, Elkeles T. Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung-- Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms. *Gesundheitswesen* 2003; 65(8-9):477–85. doi: 10.1055/s-2003-42391.
69. Bolz M, Plesse R, Merkel G, Briese V. Nikotin und Cotininbestimmung im Mekonium von Neugeborenen rauchender und nichtrauchender Schwangerer: 111. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 29.09.1995-01.10.1995, Göttingen.

70. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100(3):631–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.011.
71. Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, Buddhe S, Schwartz SM. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J Pediatr* 2015; 166(4):978-984.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.042.
72. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(5):F351-61. doi: 10.1136/adc.2007.133553.
73. Pereira PPdS, Da Mata FAF, Figueiredo ACG, Andrade KRC de, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2017; 19(5):497–505. doi: 10.1093/ntr/ntw228.
74. Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ, Solomon L, Heil SH, Higgins ST. Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1):986–91. doi: 10.1097/01.AOG.0000182580.78402.d2.
75. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health* 2007; 7:81. doi: 10.1186/1471-2458-7-81.
76. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VWV, Den Dekker HT et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(2):e0170946. doi: 10.1371/journal.pone.0170946.
77. Reeves S, Bernstein I. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2008; 3(6):719–30. doi: 10.1586/17474108.3.6.719.
78. Mei-Dan E, Walfisch A, Weisz B, Hallak M, Brown R, Shrim A. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *J Perinat Med* 2015; 43(5):553–8. doi: 10.1515/jpm-2014-0299.
79. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S et al. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy:

- a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(3):194–200. doi: 10.1111/j.1365-3016.2007.00815.x.
80. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32(4):260–7.
 81. DRAGE JS, KENNEDY C, SCHWARZ BK. The Apgar Score as an Index of Neonatal Mortality. A Report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy. *Obstet Gynecol* 1964; 24:222–30.
 82. Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017; 31(4):328–37. doi: 10.1111/ppe.12360.
 83. Mylonas I, Bolz M, Spellerberg B, Kühn J, Friese K. Weibliche Geschlechtsorgane. In: Marre R., Mertens T., Trautmann M. (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. S. 559–77.
 84. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1):186–93.
 85. Yoon BH, Romero R, Lim J-H, Shim S-S, Hong J-S, Shim J-Y et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):919–24.
 86. Vogel I, Thorsen P, Hogan VK, Schieve LA, Jacobsson B, Ferre CD. The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(7):778–85. doi: 10.1080/00016340500442423.
 87. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(3):190–6.
 88. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Int J Infect Dis* 2010; 14(2):e90-5. doi: 10.1016/j.ijid.2009.03.020.

89. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. *J Clin Microbiol* 1994; 32(9):2162–8.
90. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4):757–89. doi: 10.1128/CMR.18.4.757-789.2005.
91. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(1):F87-92. doi: 10.1136/archdischild-2012-303351.
92. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, Stihsen B, Pimpel B, Goeral K et al. First Trimester Vaginal Ureaplasma Biovar Colonization and Preterm Birth: Results of a Prospective Multicenter Study. *Neonatology* 2018; 113(1):1–6. doi: 10.1159/000480065.
93. Cummings MC, McCormack WM. Increase in resistance of *Mycoplasma hominis* to tetracyclines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990; 34(12):2297–9. doi: 10.1128/AAC.34.12.2297.
94. Meygret A, Le Roy C, Renaudin H, Bébéar C, Pereyre S. Tetracycline and fluoroquinolone resistance in clinical *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* isolates in France between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(10):2696–703. doi: 10.1093/jac/dky238.
95. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Doxycyclin [Stand: 22.01.2019]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/doxycyclin/>.
96. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Levofloxacin [Stand: 22.01.2019]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/levofloxacin/>.
97. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58(8):4392–8. doi: 10.1128/AAC.02413-14.

98. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2):75–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.007.
99. Shin YJ, Choi JS, Chung JH, Han JY, Ahn HK, Ryu HM. Pregnancy outcomes in women reporting exposure to ofloxacin in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38(6):807–12. doi: 10.1080/01443615.2018.1445705.
100. Ziv A, Masarwa R, Perlman A, Ziv D, Matok I. Pregnancy Outcomes Following Exposure to Quinolone Antibiotics - a Systematic-Review and Meta-Analysis. *Pharm Res* 2018; 35(5):109. doi: 10.1007/s11095-018-2383-8.
101. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018; 125(9):1069–76. doi: 10.1111/1471-0528.15119.
102. Romero R, Hagay Z, Nores J, Sepulveda W, Mazor M. Eradication of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic fluid with transplacental antibiotic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2):618–20. doi: 10.1016/0002-9378(92)91686-5.
103. Mazor M, Chaim W, Horowitz S, Leiberman JR, Glezerman M. Successful treatment of preterm labour by eradication of *Ureaplasma urealyticum* with erythromycin. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 253(4):215–8. doi: 10.1007/BF02766648.
104. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. *Ureaplasma/Mycoplasma*-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. *J Perinatol* 1999; 19(4):275–7.
105. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(3):231–40. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58.
106. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Lombaard HA, Kock MM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in pregnant women. *BMC Infect Dis* 2014; 14:171. doi: 10.1186/1471-2334-14-171.
107. GARDNER HL, DUKES CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science* 1954; 120(3125):853.

108. Downes KL, Ravel J, Gajer P, Elovitz MA. 15: Gardnerella vaginalis and spontaneous preterm birth: New insights. Am J Obstet Gynecol 2018; 218(1):S12-S13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.426.
109. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis 2006; 194(6):828–36. doi: 10.1086/506621.
110. Altrichter T, Heizmann WR. Gardnerella vaginalis: Transport, Mikroskopie, Resistenztestung. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54(11):606–11. doi: 10.1055/s-2007-1022350.
111. Hammann R, Kronibus A, Lang N, Werner H. Quantitative studies on the vaginal flora of asymptomatic women and patients with vaginitis and vaginosis. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 1987; 265(3-4):451–61.
112. Machado D, Castro J, Martinez-de-Oliveira J, Nogueira-Silva C, Cerca N. Prevalence of bacterial vaginosis in Portuguese pregnant women and vaginal colonization by Gardnerella vaginalis. PeerJ 2017; 5:e3750. doi: 10.7717/peerj.3750.
113. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98(5):427–35.
114. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1):157–67.
115. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 2000; 342(8):534–40. doi: 10.1056/NEJM200002243420802.
116. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (Gardnerella vaginalis): a randomised, placebo controlled trial. BJOG 1997; 104(12):1391–7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11009.x.

117. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2):345-7; discussion 348-9.
118. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1):97.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
119. Brandt M, Abels C, May T, Lohmann K, Schmidts-Winkler I, Hoyme UB. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2):158–62. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.07.022.
120. Hamod D. A New Aspect of Neonatal Infection to *Gardnerella vaginalis*. *JPNC* 2017; 6(3). doi: 10.15406/jpnc.2017.06.00247.
121. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49 Pt 4:1573–6. doi: 10.1099/00207713-49-4-1573.
122. Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004; 4:5. doi: 10.1186/1471-2334-4-5.
123. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353(18):1899–911. doi: 10.1056/NEJMoa043802.
124. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, van Simaey L et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004; 4:16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16.

125. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1):1013–23. doi: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
126. Menard JP, Mazouni C, Salem-Cherif I, Fenollar F, Raoult D, Boubli L et al. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor. *Obstet Gynecol* 2010; 115(1):134–40. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c391d7.
127. Backer E de, Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Temmerman M et al. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infect Dis* 2006; 6:51. doi: 10.1186/1471-2334-6-51.
128. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3(1):46–65. doi: 10.1128/CMR.3.1.46.
129. Podbielski A. Enterokokken im Kapitel Bauchhöhle. In: Marre R., Mertens T., Trautmann M. (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. S. 526.
130. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 2010; 120(12):4332–41. doi: 10.1172/JCI43918.
131. Tansarli GS, Sklidis T, Legakis NJ, Falagas ME. Abnormal vaginal flora in symptomatic non-pregnant and pregnant women in a Greek hospital: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(2):227–32. doi: 10.1007/s10096-016-2787-5.
132. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, Maleki A, Ghavidel M, Karbalaieizadeh Babaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2018; 16(5):341–8.
133. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. *Early Hum Dev* 2013; 89(5):271–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.003.

134. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC Homologue (Lsa) Is Required for the Resistance of This Species to Clindamycin and Quinupristin-Dalfopristin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(6):1845–50. doi: 10.1128/AAC.46.6.1845-1850.2002.
135. Duh RW, Singh KV, Malathum K, Murray BE. In vitro activity of 19 antimicrobial agents against enterococci from healthy subjects and hospitalized patients and use of an *ace* gene probe from *Enterococcus faecalis* for species identification. *Microb Drug Resist* 2001; 7(1):39–46. doi: 10.1089/107662901750152765.
136. Brown DFJ, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 2:ii75-85. doi: 10.1093/jac/dkn354.
137. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13(47).
138. Hallgren A. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48(1):53–62. doi: 10.1093/jac/48.1.53.
139. Mendling W, Mylonas I, Schulze A, Hilgendorff A. Pilzinfektionen. In: Frieze K, Mylonas I, Schulze A, Hrsg. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. S. 421–42.
140. Babić M, Hukić M. CANDIDA ALBICANS AND NON-ALBICANS SPECIES AS ETIOLOGICAL AGENT OF VAGINITIS IN PREGNANT AND NONPREGNANT WOMEN. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10(1):89–97.
141. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. Einfluss des Trimesters einer Kolonisation mit *Candida albicans* auf das Schwangerschaftsoutcome. In: *Frauenheilkunde im Fokus: wissenschaftlich fundiert und der Qualität verpflichtet*. Georg Thieme Verlag KG; 2018 (Geburtshilfe und Frauenheilkunde).
142. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(9):989–96. doi: 10.1111/aogs.12697.

143. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11:18. doi: 10.1186/1471-2393-11-18.
144. Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47(3-4):136–42. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.00970.x.
145. Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von Candida und ihre Konsequenzen. *Mycoses* 1998; 41 Suppl 2:31–6.
146. Özer E, Ünlü M, Erşen A, Gülekli B. Intrauterine fetal loss associated with *Candida glabrata* chorioamnionitis: report of two cases. *Türk Patoloji Derg* 2013; 29(1):77–9. doi: 10.5146/tjpath.2013.01154.
147. Khan ZU, Ahmad S, Al-Obaid I, Al-Sweih NA, Joseph L, Farhat D. Emergence of resistance to amphotericin B and triazoles in *Candida glabrata* vaginal isolates in a case of recurrent vaginitis. *J Chemother* 2008; 20(4):488–91. doi: 10.1179/joc.2008.20.4.488.
148. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: Report of an additional patient. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 72(3):253–6. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19971031)72:3<253::AID-AJMG1>3.0.CO;2-S.
149. Lopez-Rangel E, van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005; 73(11):919–23. doi: 10.1002/bdra.20189.
150. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-Induced Congenital Anomalies in Three Infants. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22(2):336–40. doi: 10.1093/clinids/22.2.336.
151. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369(9):830–9. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.

152. Sigge A, Essig A. Bakterien. In: Marre R., Mertens T., Trautmann M. (Hrsg.). Klinische Infektiologie, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. S. 1125–50.
153. Amabebe E, Chapman DR, Stern VL, Stafford G, Anumba DOC. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2018; 126:1–10. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.001.
154. Pinkus G, Veo G, Braude AI. *Bacteroides penicillinase*. *J Bacteriol* 1968; 96(4):1437–8.
155. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial Resistance in *Bacteroides*. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 16(Supplement_4):S390-S400. doi: 10.1093/clinids/16.Supplement_4.S390.
156. Bryan LE, Kowand SK, van den Elzen HM. Mechanism of Aminoglycoside Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: *Clostridium perfringens* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 15(1):7–13. doi: 10.1128/AAC.15.1.7.
157. Tham J, Kalin K, Resman F, Holm K. 1049. Outcome and Impact of Empirical Antimicrobial Treatment in Bacteraemia With *Bacteroides* Species; A Retrospective Cohort Study in a Region of Southern Sweden. *Open Forum Infectious Diseases* 2018; 5(suppl_1):S313-S313. doi: 10.1093/ofid/ofy210.886.
158. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005; 20(1):89–94. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.11.012.
159. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, Martín-Arias LH, Alvarez Requejo A, Pinilla ER. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 44(2):179–82. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00660.x.
160. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2):525–9. doi: 10.1016/0002-9378(95)90567-7.

161. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63(5):186–92. doi: 10.1002/tera.1033.
162. Dautt-Leyva JG, Canizalez-Román A, Acosta Alfaro LF, Gonzalez-Ibarra F, Murillo-Llanes J. Maternal and perinatal complications in pregnant women with urinary tract infection caused by *Escherichia coli*. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44(8):1384–90. doi: 10.1111/jog.13687.
163. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38(4):448–53. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579.
164. Krohn MA, Thwin SS, Rabe LK, Brown Z, Hillier SL. Vaginal Colonization by *Escherichia coli* as a Risk Factor for Very Low Birth Weight Delivery and Other Perinatal Complications. *J Infect Dis* 1997; 175(3):606–10. doi: 10.1093/infdis/175.3.606.
165. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, van Meurs KP et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B *Streptococcal* and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011; 127(5):817–26. doi: 10.1542/peds.2010-2217.
166. Singh T, Barnes EH, Isaacs D. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002-2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018. doi: 10.1136/archdischild-2017-314671.
167. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012; 379(9815):547–56. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
168. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342(1):15–20. doi: 10.1056/NEJM200001063420103.
169. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in

- European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(3):260–71. doi: 10.1080/00016340801908759.
170. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 2006; 296(1):39–44. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.11.001.
 171. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L et al. Preterm Birth Associated With Group B *Streptococcus* Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(suppl_2):S133-S142. doi: 10.1093/cid/cix661.
 172. Musilova I, Pliskova L, Kutova R, Jacobsson B, Paterova P, Kacerovsky M. *Streptococcus agalactiae* in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(7):1036–40. doi: 10.3109/14767058.2015.1038514.
 173. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(28):701–5.
 174. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 4:D20-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.056.
 175. Franz A, Härtel C, Herting E, Kehl S, Gille C, Doubek K et al. Prophylaxe der Neugeborenenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. Leitlinie des BVF, BVDfK, der DGGG, DGGM, DGPI, DGPM und GNPI. (S2k-Level, AWMF-Registernummer 024/020, März 2016). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2017; 221(3):122–9. doi: 10.1055/s-0043-105207.
 176. Betriu C, Culebras E, Gomez M, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Agreda MC et al. Erythromycin and Clindamycin Resistance and Telithromycin Susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47(3):1112–4. doi: 10.1128/AAC.47.3.1112-1114.2003.
 177. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B *Streptococcus*: Impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):310–4. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70553-3.

178. Azavedo JC de, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45(12):3504–8. doi: 10.1128/AAC.45.12.3504-3508.2001.
179. Fröhlicher S, Reichen-Fahrni G, Müller M, Surbek D, Droz S, Spellerberg B et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: results from a Swiss tertiary centre. *Swiss Med Wkly* 2014; 144:w13935. doi: 10.4414/smw.2014.13935.
180. Florindo C, Damiao V, Silvestre I, Farinha C, Rodrigues F, Nogueira F et al. Epidemiological surveillance of colonising group B Streptococcus epidemiology in the Lisbon and Tagus Valley regions, Portugal (2005 to 2012): emergence of a new epidemic type IV/clonal complex 17 clone. *Euro Surveill* 2014; 19(23).
181. Alhazmi A, Hurteau D, Tyrrell GJ. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in Alberta, Canada, from 2003 to 2013. *J Clin Microbiol* 2016; 54(7):1774–81. doi: 10.1128/JCM.00355-16.
182. Teatero S, Ferrieri P, Martin I, Demczuk W, McGeer A, Fittipaldi N. Serotype Distribution, Population Structure, and Antimicrobial Resistance of Group B Streptococcus Strains Recovered from Colonized Pregnant Women. *J Clin Microbiol* 2017; 55(2):412–22. doi: 10.1128/JCM.01615-16.
183. Botelho ACN, Oliveira JG, Damasco AP, Santos KTB, Ferreira AFM, Rocha GT et al. Streptococcus agalactiae carriage among pregnant women living in Rio de Janeiro, Brazil, over a period of eight years. *PLoS ONE* 2018; 13(5):e0196925. doi: 10.1371/journal.pone.0196925.
184. Homer CSE, Scarf V, Catling C, Davis D. Culture-based versus risk-based screening for the prevention of group B streptococcal disease in newborns: a review of national guidelines. *Women Birth* 2014; 27(1):46–51. doi: 10.1016/j.wombi.2013.09.006.
185. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017; 124(12):e280-e305. doi: 10.1111/1471-0528.14821.
186. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype

- distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14(11):1083–9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70919-3.
187. Marre R. Chlamydia trachomatis im Kapitel Niere, Blase und Harnwege. In: Marre R., Mertens T., Trautmann M. (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. S. 552.
 188. O'Higgins AC, Jackson V, Lawless M, Le Blanc D, Connolly G, Drew R et al. Screening for asymptomatic urogenital Chlamydia trachomatis infection at a large Dublin maternity hospital: results of a pilot study. *Ir J Med Sci* 2017; 186(2):393–7. doi: 10.1007/s11845-016-1429-3.
 189. Gemeinsamer Bundesausschuss wg-bd. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) zuletzt geändert am 2016 Apr 21 [Stand: 30.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_iK-2016-07-20.pdf.
 190. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Nordbø SA. Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case-control study. *Sex Transm Dis* 2007; 34(3):166–9. doi: 10.1097/01.olq.0000230428.06837.f7.
 191. Shaw JLV, Wills GS, Lee K-F, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178(1):253–60. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.019.
 192. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998; 316(7147):1776–80.
 193. Ahmadi A, Khodabandehloo M, Ramazanzadeh R, Farhadifar F, Roshani D, Ghaderi E et al. The Relationship between Chlamydia trachomatis Genital Infection and Spontaneous Abortion. *J Reprod Infertil* 2016; 17(2):110–6.
 194. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, Redzko S, Przepieć J, Zdrodowski M. The influence of Chlamydia trachomatis

- infection on spontaneous abortions. *Adv Med Sci* 2009; 54(1):86–90. doi: 10.2478/v10039-009-0008-5.
195. Baud D, Goy G, Jaton K, Osterheld M-C, Blumer S, Borel N et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage. *Emerging Infect Dis* 2011; 17(9):1630–5. doi: 10.3201/eid1709.100865.
 196. Kovács L, Nagy E, Berbik I, Mészáros G, Deák J, Nyári T. The frequency and the role of *Chlamydia trachomatis* infection in premature labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998; 62(1):47–54. doi: 10.1016/S0020-7292(98)00075-7.
 197. Rours GIJG, Duijts L, Moll HA, Arends LR, Groot R de, Jaddoe VW et al. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(6):493–502. doi: 10.1007/s10654-011-9586-1.
 198. Bekler C, Kultursay N, Ozacar T, Sayiner A, Yalaz M, Akisu M. Chlamydial infections in term and preterm neonates. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65(1):1–6.
 199. Ahmadi A, Ramazanzadeh R, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Amirmozafari N. Association of *Chlamydia trachomatis* infections with preterm delivery; a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1):240. doi: 10.1186/s12884-018-1868-0.
 200. Reekie J, Roberts C, Preen D, Hocking JS, Donovan B, Ward J et al. *Chlamydia trachomatis* and the risk of spontaneous preterm birth, babies who are born small for gestational age, and stillbirth: a population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2018; 18(4):452–60. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30045-8.
 201. Silveira MF, Ghanem KG, Erbeling EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH et al. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. *Int J STD AIDS* 2009; 20(7):465–9. doi: 10.1258/ijsa.2008.008388.
 202. Pourabbas B, Rezaei Z, Mardaneh J, Shahian M, Alborzi A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among pregnant women and eye colonization of their neonates at birth time, Shiraz, Southern Iran. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1):477. doi: 10.1186/s12879-018-3382-4.

203. Chandran L, Boykan R. Chlamydial infections in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2009; 30(7):243–50. doi: 10.1542/pir.30-7-243.
204. Schachter J. Prospective Study of Perinatal Transmission of Chlamydia trachomatis. *JAMA* 1986; 255(24):3374. doi: 10.1001/jama.1986.03370240044034.
205. Darville T. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16(4):235–44. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.004.
206. Balla E, Petrovay F, Erdősi T, Balázs A, Henczkó J, Urbán E et al. Distribution of Chlamydia trachomatis genotypes in neonatal conjunctivitis in Hungary. *J Med Microbiol* 2017; 66(7):915–8. doi: 10.1099/jmm.0.000523.
207. AWMF-Leitlinie. 059/005 – S2k-Leitlinie: Infektionen mit Chlamydia trachomatis aktueller Stand: 08/2016 [Stand: 30.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-005l_S2k_Chlamydia-trachomatis_Infektionen_2016-12.pdf.
208. Becker K, Eiff C von. Staphylococcus-aureus-Infektionen. In: Marre R., Mertens T., Trautmann M. (Hrsg.). *Klinische Infektiologie*, Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2. Auflage, 2008. S. 751–62.
209. Roca A, Bojang A, Camara B, Oluwalana C, Lette K, West P et al. Maternal colonization with Staphylococcus aureus and Group B streptococcus is associated with colonization in newborns. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(12):974–9. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.020.
210. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Schilling J, Mendling W. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61(1):41–6. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00743.x.
211. Frank U. Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit. In: Frank U, Hrsg. *Antibiotika am Krankenbett*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. S. 234–6.
212. Lemmer B, Brune K, Hrsg. *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie: Kapitel Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindesalter* S. 457-458. 14., überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. (Springer-Lehrbuch).

213. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit:
Arzneimittel [Stand: 05.02.2019]. Verfügbar unter:
<https://www.embryotox.de/arzneimittel/>.
214. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *The Lancet* 2001; 357(9261):979–88. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04233-1.
215. Kenyon S, Pike K, Jones, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *The Lancet* 2008; 372(9646):1310–8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61202-7.
216. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357(9261):989–94.
217. Kenyon S, Pike K, Jones, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *The Lancet* 2008; 372(9646):1319–27. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61203-9.
218. Gatermann S, Kaase M. Erkennung von bakteriellen Resistenzmechanismen in der täglichen Diagnostik / Recognition of bacterial resistance mechanisms in routine diagnostics. *LaboratoriumsMedizin* 2008; 32(4):235–52. doi: 10.1515/JLM.2008.042.

11 Anhang

11.1 Auflistung der Mischinfektion im Erstabstrich

Tabelle 20: Erregerkombination bei Zweifachinfektion im Erstabstrich

Erregerkombination bei Zweifachinfektion	Anzahl
Bacteroides spec. und Candida albicans	1
Bacteroides spec. und E. coli	2
Bacteroides spec. und Enterococcus faecalis	6
Bacteroides spec. und Gardnerella vaginalis	7
Bacteroides spec. und Streptokokken B	3
Bacteroides spec. und Ureaplasma urealyticum	5
Candida albicans und E. coli	2
Candida albicans und Enterococcus faecalis	1
Candida albicans und Gardnerella vaginalis	2
Candida albicans und Herpes genitalis	1
Candida albicans und Klebsiella pneumoniae	1
Candida albicans und Proteus mirabilis	1
Candida albicans und Streptokokken B	4
Candida albicans und Ureaplasma urealyticum	14
Candida glabrata und E. coli	1
Candida glabrata und Gardnerella vaginalis	1
Chlamydia trachomatis und Ureaplasma urealyticum	2
E. coli und Klebsiella oxytoca	1
E. coli und Streptococcus pneumoniae	1
E. coli und Streptokokken B	2
E. coli und Ureaplasma urealyticum	3
Enterococcus faecalis und E. coli	6
Enterococcus faecalis und Gardnerella vaginalis	2
Enterococcus faecalis und Klebsiella pneumoniae	2
Enterococcus faecalis und Morganella morg.	1
Enterococcus faecalis und Streptokokken Gruppe D	1
Enterococcus faecalis und Ureaplasma urealyticum	15
Gardnerella vaginalis und Streptokokken B	1
Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	18
Klebsiella pneumoniae und Ureaplasma urealyticum	1
Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	2
Neisseria gonorrhoeae und Ureaplasma urealyticum	1
nicht näher def. Kokken und Stäbchen	1
Staph. aureus und Streptokokken B	1
Staph. aureus und Ureaplasma urealyticum	1

Streptokokken B und Prevotella bivia	1
Streptokokken B und Ureaplasma urealyticum	3
Gesamt	118

Tabelle 21: Erregerkombination bei Dreifachinfektion im Erstabstrich

Erregerkombination bei Dreifachinfektion	Anzahl
Bacteroides spec., Candida albicans, Gardnerella vaginalis	2
Bacteroides spec., Enterococcus faecalis und E. coli	2
Bacteroides spec., Enterococcus faecalis und Gardnerella vaginalis	1
Bacteroides spec., Enterococcus faecalis und Streptokokken B	1
Bacteroides spec., Enterococcus faecalis und Ureaplasma urealyticum	2
Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis und Streptokokken B	1
Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	7
Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis und Mycoplasma hominis	1
Candida albicans, Chlamydia trachomatis und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, Chlamydia trachomatis und Enterococcus faecalis	1
Candida albicans, E. coli und Klebsiella pneumoniae	1
Candida albicans, E. coli und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, Enterococcus faecalis und Gardnerella vaginalis	1
Candida albicans, Enterococcus faecalis und Streptokokken B	1
Candida albicans, Enterococcus faecalis und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	7
Candida albicans, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, Streptokokken B und Ureaplasma urealyticum	2
Candida tropicalis, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
Chlamydia trachomatis, Mykoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	1
Citrobacter freundii, Enterococcus faecalis und E. coli	1
Citrobacter koseri, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
E. coli, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
E. coli, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	1
Enterobacter cloacae, Enterococcus faecium und Klebsiella pneumoniae	1
Enterococcus faecalis, E. coli und Streptokokken B	1
Enterococcus faecalis, E. coli und Streptococcus mitis/oralis	1
Enterococcus faecalis, E. coli und Ureaplasma urealyticum	4
Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis und Prevotella bivia	1
Enterococcus faecalis, Neisseria gonorrhoeae	1
Enterococcus faecalis, Ureaplasma urealyticum und Streptokokken Gruppe D	1
Gardnerella vaginalis, HPV und Ureaplasma urealyticum	1

Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	6
Gesamt	57

Tabelle 22: Erregerkombination bei Vierfachinfektion im Erstabstrich

Erregerkombination bei Vierfachinfektion	Anzahl
Bacteroides spec., Candida albicans, E. coli und Ureaplasma urealyticum	1
Bacteroides spec., Candida albicans, Gardnerella vaginalis und Mycoplasma hominis	1
Bacteroides spec., Candida albicans, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	5
Bacteroides spec., Candida glabrata, Enterococcus faecium und E. coli	1
Bacteroides spec., E. coli, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	2
Bacteroides spec., E.coli, Streptokokken B und Prevotella bivia	1
Bacteroides spec., Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
Bacteroides spec., Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	4
Candida albicans, Candida glabrata, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, E. coli, Gardnerella vaginalis und Prevotella bivia	1
Candida albicans, E. coli, Gardnerella vaginalis und Ureaplasma urealyticum	1
Candida albicans, Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Streptokokken B	1
Candida glabrata, Enterococcus faecalis, E. coli und Klebsiella pneumoniae	1
Candida glabrata, Enterococcus faecalis, Streptokokken B und Ureaplasma urealyticum	1
Enterococcus faecalis, E. coli, Klebsiella pneumoniae und Streptokokken B	1
Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Stenotrophomonas maltophilia und Ureaplasma urealyticum	1
Gesamt	24

Tabelle 23: Erregerkombination bei Fünffachinfektion im Erstabstrich

Erregerkombination bei Fünffachinfektion	Anzahl
Bacteroides spec, Candida albicans, Klebsiella oxytoca, Streptokokken B und Staph. aureus	1
Bacteroides spec., Candida albicans, Enterococcus faecalis, Streptokokken B und Ureaplasma urealyticum	1
Bacteroides spec., Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Finegoldia magna und Pepstrep. Asacharolyticus	1
Enterococcus faecalis, E. coli, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum	1
Gesamt	4

Tabelle 24: Erregerkombination bei Sechsfachinfektion im Erstabstrich

Erregerkombination bei Sechsfachinfektion	Anzahl
Bacteroides spec., E. coli, Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum und Proteus mirabilis	1

11.2 Resistenztabellen einzelner Erreger

Tabelle 25: Resistenzlage einzelner Erreger

Enterococcus faecium, n = 7

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Rifampicin	71,4%	28,6%	
Mezlocillin	57,1%	42,9%	
Doxycyclin	57,1%	42,9%	
Moxifloxacin	28,6%	57,1%	14,3%
Ciprofloxacin	28,6%	42,9%	28,6%
Ampicillin/Sulbactam	14,3%	85,7%	
Amoxicillin	14,3%	85,7%	
Piperacillin	14,3%	85,7%	
Piperacillin/Tazobactam	14,3%	85,7%	
Roxithromycin	14,3%	71,4%	14,3%
Imipenem	14,3%	85,7%	
Tobramycin	14,3%	85,7%	
Meropenem		100,0%	
Cotrimoxazol		100,0%	
Clindamycin		100,0%	
Amikacin		100,0%	

Klebsiella pneumoniae, n = 12

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Doxycyclin	91,7%	8,3%	
Moxifloxacin	91,7%	8,3%	
Cefotaxim	91,7%	8,3%	
Ceftazidim	91,7%	8,3%	
Cotrimoxazol	91,7%	8,3%	
Cefuroxim	83,3%	16,7%	
Erythromycin	83,3%	16,7%	
Piperacillin/Tazobactam	83,3%	8,3%	8,3%
Ampicillin/Sulbactam	75,0%	16,7%	8,3%
Mezlocillin	75,0%	25,0%	
Cefuroxim-Axetil	50,0%	25,0%	25,0%
Piperacillin	16,7%	83,3%	
Amoxicillin		100,0%	

GBS, n = 26

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Moxifloxacin	96,2%		3,8%

Anhang

Roxithromycin	92,3%	7,7%
Azithromycin	88,5%	11,5%
Erythromycin	88,5%	11,5%
Clarithromycin	88,5%	11,5%
Clindamycin	76,9%	23,1%
Gentamycin	61,5%	38,5%
Tobramycin	61,5%	38,5%
Amikacin	61,5%	38,5%
Cotrimoxazol	46,2%	53,8%
Doxycyclin		100,0%

E. coli, n = 39

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Roxithromycin	97,4%	2,6%	
Clindamycin	97,4%	2,6%	
Tobramycin	97,4%	2,6%	
Amikacin	97,4%	2,6%	
Meropenem	97,4%		2,6%
Cefpodoxim	97,4%	2,6%	
Cefotaxim	97,4%	2,6%	
Ceftazidim	97,4%	2,6%	
Cefuroxim-Axetil	97,4%	2,6%	
Gentamicin	92,3%	7,7%	
Piperacillin/Tazobactam	87,2%	2,6%	10,2%
Ciprofloxacin	87,2%	12,8%	
Moxifloxacin	87,2%	12,8%	
Doxycyclin	76,9%	23,1%	
Mezlocillin	74,4%	25,6%	
Cotrimoxazol	56,4%	43,6%	
Ampicillin/Sulbactam	35,9%	15,4%	48,7%
Piperacillin	15,4%	84,6%	
Amoxicillin	12,8%	87,2%	

Enterococcus faecalis, n = 109

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Moxifloxacin	99,1%	0,9%	
Mezlocillin	98,2%	1,8%	
Ciprofloxacin	98,2%	0,9%	0,9%
Imipenem	98,2%	1,8%	
Amoxicillin	96,3%	3,7%	
Ampicillin/Sulbactam	96,3%	3,7%	
Piperacillin	96,3%	3,7%	
Piperacillin/Tazobactam	96,3%	2,8%	0,9%
Erythromycin	96,3%	3,7%	
Rifampicin	96,3%	3,7%	
Cefuroxim	92,7%	7,3%	
Meropenem	89,9%	10,1%	

Anhang

Gentamicin	89,0%	11,0%	
Roxithromycin	26,6%	29,4%	44,0%
Doxycyclin	17,4%	82,6%	
Clindamycin	10,1%	89,9%	
Tobramycin	9,2%	90,8%	
Amikacin	9,2%	90,8%	
Cotrimoxazol	0,9%	99,1%	

Staph. aureus, n = 5

Antibiotikum	sensibel	resistent	intermediär
Ampicillin	80,0%	20,0%	
Ampicillin/Sulbactam	80,0%	20,0%	
Cefpodoxim	80,0%	20,0%	
Ceftaxim	80,0%	20,0%	
Ceftazidim	80,0%	20,0%	
Ceftriaxon	80,0%	20,0%	
Cefuroxim	80,0%	20,0%	
Ciprofloxacin	80,0%	20,0%	
Ertapenem	80,0%	20,0%	
Oxacillin	80,0%	20,0%	
Meropenem	80,0%	20,0%	
Moxifloxacin	80,0%	20,0%	
Piperacillin/Tazobactam	80,0%	20,0%	
Imipenem	80,0%	20,0%	
Mezlocillin	60,0%	40,0%	
Amoxicillin	20,0%	80,0%	
Piperacillin	20,0%	80,0%	
Penicillin		100,0%	

11.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Vanessa Voß, eidesstattlich, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Selbige stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich habe keine anderen als die im Schriftenverzeichnis angeführten Quellen benutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, 10.02.2020

Vanessa Voß

11.4 Danksagung

Recht herzlich bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. habil. Bernd Gerber aus der Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock für das Überlassen dieses interessanten Themas und die Möglichkeit, dieses zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. Michael Bolz für die vielen konstruktiven Ratschläge und die außerordentlich wertvolle Unterstützung bei all meinen Fragen. Danke für die schnellen Korrekturen sowie die lehrreichen Gespräche.

Ein weiteres Dankeschön geht an Frau Dipl.- Inf. Angela Schulz, Leitung der EDV am Klinikum Südstadt Rostock, für das Bereitstellen der benötigten Datensätze.

Dem Team des Archives am Klinikum Südstadt Rostock danke ich für die Betreuung und die angenehme Gesellschaft während der langwierigen Datenerhebung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Andrea Reinecke und Frau Anja Jäschke sowie dem Team aus dem Medizinischen Labor Rostock für die Unterstützung und den lehrreichen Einblick in die Mikrobiologie.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die liebevolle Unterstützung während meiner Promotionszeit.